Über Thiocyanatocarbonsäurehydrazide und ihre Isomerisierungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

JÜRGEN STRAHL

aus Köln

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

Über Thiocyanatocarbonsäurehydrazide und ihre Isomerisierungen

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

JÜRGEN STRAHL
aus Köln

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 13. 12. 1978
Tag der mündlichen Prüfung: 13. 12. 1978
Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg/Lahn auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Böhme.

Für seine verständnisvolle Hilfe und seine wohlwollende Unterstützung während dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Böhme herzlich danken.

Herrn Dr. R. Matusch und Herrn Dr. Th. Kämpchen danke ich für die Hilfe bei der Interpretation einiger Kernresonanzspektren.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0036

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Theoretischer Teil		
1.	Einleitung	1
2.	Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid als Ausgangssubstanz	2
2.1.	Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid	5
2.2.	3-Dimethylamino-2-thiohydantoin	5
3.	Klärung des Cyclisierungsmechanismus	12
3.1.	Thiocyanatoessigsäure-trimethylhydrazid	13
3.2.	Isothiocyanatoessigsäure-trimethylhydrazid	14
4.	Pharmakologische und chemische Betrachtung	16
5.	Weitere Aufgabenstellung	21
6.	Weitere Thiocyanatoessigsäurehydrazide	23
6.1.	Hydrazin und Alkylhydrazine	23
6.1.1.	Chloressigsäurehydrazid	23
6.1.2.	Chloressigsäure-N_1-methylhydrazid	26
6.1.3.	Umsetzung von 36 und 42 mit Kaliumrhodanid	28
6.1.4.	Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester	29
6.1.5.	Thiocyanatoessigsäurehydrazid	31
6.1.6.	3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin	32
6.1.7.	Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazid	35
6.1.8.	1-Methyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin	36
6.1.9.	N_1,N_2-Bis-chloracetyldimethylhydrazin	37
6.1.10.	Chloressigsäure-N_1-N_2-dimethylhydrazid	39

Seite

6.1.11. 1,2-Dimethylamino-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin 40

6.2. Arylhydrazine 42

6.2.1. N_1,N_1-Bis-chloracetylphenylhydrazin 43

6.2.2. Chloressigsäure-N_2-phenylhydrazid 45

6.2.3. Thiocyanatoessigsäure-N_2-phenylhydrazid 45

6.2.4. Thiocyanatoessigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid und Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid 46

6.2.5. 3-Diphenylamino-2-thiohydantoin 48

6.3. Alkyl-aryl-hydrazine 49

6.3.1. Chloressigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid 49

6.3.2. 3-Methyl-phenylamino-2-thiohydantoin 50

6.3.3. Thiocyanatoessigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid 51

6.3.4. Chloressigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid 52

6.3.5. Thiocyanatoessigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid 53

7. N_2,N_2-Dimethylhydrazide höherer Thiocyanatocarbonsäuren 54

7.1. 2-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid 54

7.2. 3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin 55

7.3. ß-Elimination von Chlorwasserstoff aus 83 57

7.4. 3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid 59

7.5. 3-Isothiocyanatopropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid 59

7.6. 2-Chlor-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid 61

Seite

7.7. 2-Isothiocyanato-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid 61

7.8. 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin 63

8. S-Methylierung der 2-Thiohydantoine 11, 80 und 92 64

8.1. mit Methyljodid 64

8.2. mit Methylfluorosulfonat 64

9. Zusammenfassung 67

10. Literaturverzeichnis 113

Praktischer Teil

Allgemeine Bemerkungen 71

7 Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid 73

11 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin 74

14 Thiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid 75

15 Isothiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid 76

42 Chloressigsäure-N_1-methylhydrazid-hydrochlorid 77

43 Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester 78

44 Thiocyanatoessigsäurehydrazid-hydrochlorid 79

47 3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid 81

48 Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazid 82

50 1-Methyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin 83

		Seite
53	N_1,N_2-Bis-chloracetyldimethylhydrazin	84
54	1,2-Dimethyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid	85
57	N_1,N_1-Bis-chloracetylphenylhydrazin	86
	Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Chloressigsäurephenylhydraziden	88
58	Chloressigsäure-N_2-phenylhydrazid	88
67	Chloressigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid	89
73	Chloressigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid	91
	Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Thiocyanatoessigsäurephenylhydraziden	92
62	Thiocyanatoessigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid	92
63	Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid	93
65	3-Diphenylamino-2-thiohydantoin	94
69	Thiocyanatoessigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid	95
71	3-Methyl-phenylamino-2-thiohydantoin	96
74	Thiocyanatoessigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid	97
	Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chlorcarbonsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazide 77, 83 und 90	99
77	2-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid	100
83	3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid	101
84	Acrylsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid	102
90	2-Chlor-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid	103
	Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von 77, 83 und 90 mit Kaliumrhodanid	104
80	3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin	104

		Seite
86	3-Isothiocyanatopropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid	105
91	2-Isothiocyanato-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid	106
92	2-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin	107
	Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Imidazolinone 95, 97 und 98	109
95	1-Dimethylamino-2-methylthio-4-phenyl-2-imidazolin-5-on	110
97	1-Dimethylamino-2-methylthio-2-imidazolin-5-on	111
98	1-Dimethylamino-2-methylthio-4-methyl-2-imidazolin-5-on	112

Theoretischer Teil

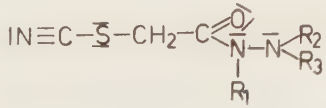
1. Einleitung

Einer der klassischen Reaktionstypen der organischen Chemie ist die nucleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom.

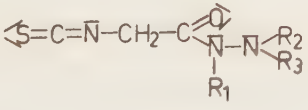
Der Grad der Nucleophilie des Agens wird durch die Stärke der Deformierbarkeit seiner Elektronenhülle bestimmt. Aus diesem Grunde zeigt das Rhodanid-Anion eine größere Nucleophilie als das Chlorid-Anion, und folglich kann es dieses am gesättigten Kohlenstoffatom ersetzen.

Betrachten wir die mesomeren Grenzformen des Rhodanid-Anions, so ist daraus ersichtlich, daß ein nucleophiler Angriff sowohl über das Schwefel-, als auch über das Stickstoffatom verlaufen kann.

Diese Voraussetzungen führten zu der Überlegung, organisch gebundenes Chlor in Chloressigsäurehydraziden durch die Rhodanogruppe zu ersetzen. Hierbei sollte man in Anbetracht der oben angezeigten mesomeren Grenzformen zu zwei Produkten gelangen können; dem Thiocyanat oder Rhodanid 1 und dem Isothiocyanat oder Senföl 2.



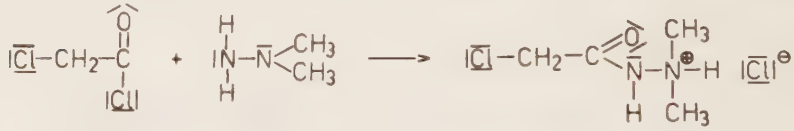
1



2

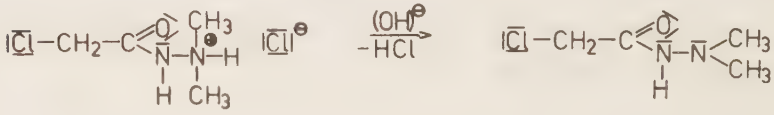
2. Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid als Ausgangssubstanz

Ausgangssubstanz sollte das Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (6) sein, welches erstmals von BÖHME und MARTIN [1] durch Umsetzung von Chloressigsäurechlorid (3) mit asymmetrischem Dimethylhydrazin (4) dargestellt wurde. Hierbei greift das unsubstituierte Stickstoffatom des Hydrazins, zunächst unter Abspaltung von Chlorwasserstoff, nucleophil das an Elektronen verarmte Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an. Der freiwerdende Chlorwasserstoff protoniert sodann das basischere N_2-Stickstoffatom des Hydrazids.



3 4 5

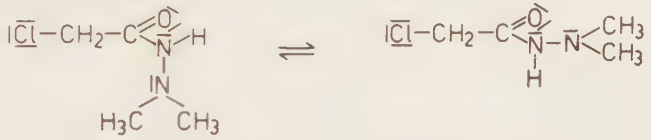
Die Base kann aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids 5 durch Alkalizusatz in Freiheit gesetzt werden.



5 6

Im Gegensatz zum Hydrochlorid 5, dessen ^{1}H-NMR-Spektrum im richtigen Flächenverhältnis drei Singuletts für zwei

NH-Protonen (10, 12 ppm), zwei Methylenprotonen (4,42 ppm) und sechs Methylprotonen (3,72 ppm) aufweist, läßt sich bei der Base eine Signalaufspaltung unterschiedlicher Intensität feststellen. Sie weist auf ein Gleichgewicht von E- und Z-Isomer hin.



E-Form Z-Form

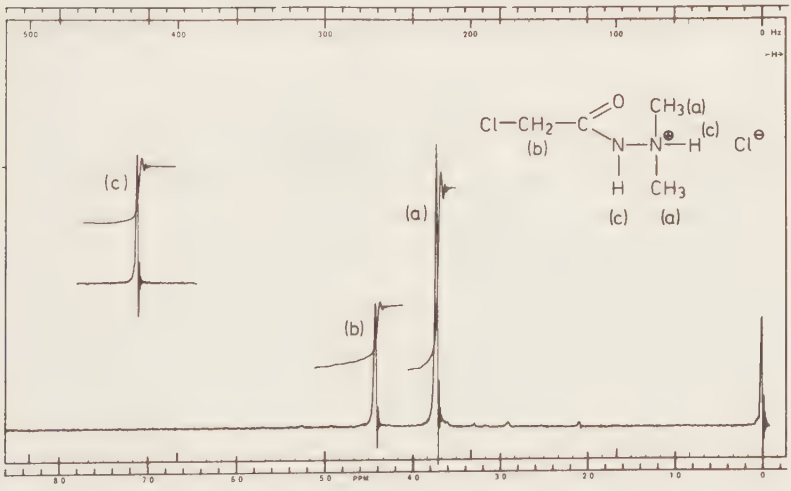


Abb. 1 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid-hydrochlorid in F_3CCOOD

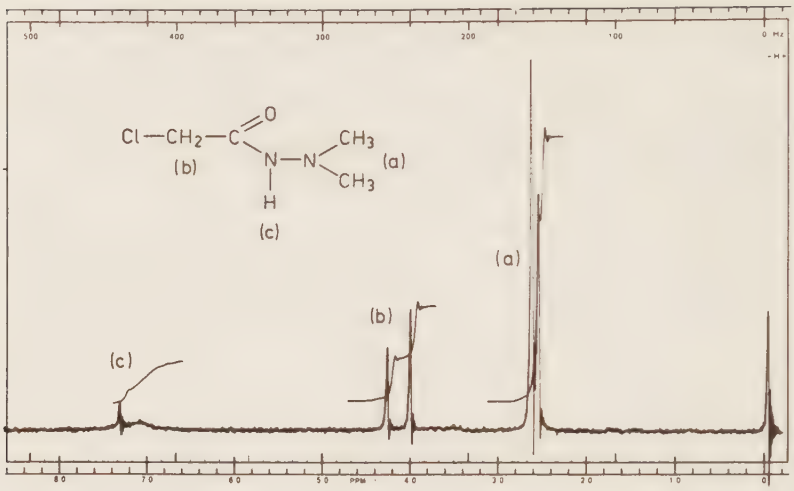


Abb. 2 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid in $CDCl_3$

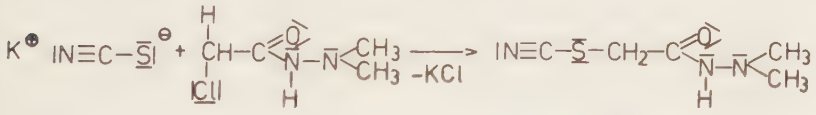
Der Grund hierfür kann eine Hinderung der Rotation um die durch ihren partiellen Doppelbindungscharakter gekennzeichnete C-N-Bindung des Hydrazidsystems sein, die von anderen N_2,N_2-Dialkylhydraziden bereits bekannt ist [2].

BÖHME und MARTIN [3] wiesen die Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit des Mengenverhältnisses von E- und Z-Form nach. Die aus der Koaleszenztemperatur zu errechnende freie Aktivierungsenthalpie ist der des Essigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazids und anderer vergleichbarer Verbindungen [2] äquivalent. Hiergegen zeigen die ^{1}H-NMR-Spektren von Essigsäure- und Chloressigsäure-trimethylhydrazid (12) bis herab zu -20 °C jeweils drei scharfe Singuletts.

Die Umsetzung von 6 mit Kaliumrhodanid führte ich in Acetonitril in zwei Varianten, zum einen bei 0 °C, zum anderen in der Siedehitze durch.

2.1. Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid

Das bei der Umsetzung in der Kälte erhaltene Produkt zeigte im IR-Spektrum erwartungsgemäß bei 2155 cm^{-1} die charakteristische, scharfe Rhodanidbande. Aufgrund des nucleophilen Angriffs des Schwefelatoms auf das elektropositive Kohlenstoffatom der Methylengruppe konnte der Chlor- durch einen Rhodanidsubstituenten ersetzt werden. Die Umkristallisation aus Ether lieferte analysenreines Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (7).



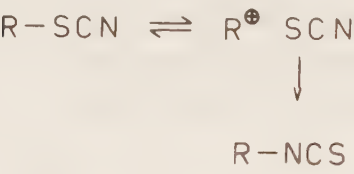
6 7

2.2. 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin

Die Reaktion in der Siedehitze ließ das Senföl als die thermodynamisch stabilere Verbindung erwarten. Für diese Isomerisation diskutieren verschiedene Autoren folgende Theorien:

1. Dissoziation-Rekombination
2. Intermolekulare Umlagerung
3. Direkte Verschiebung
4. Addition-Elimination.

PURLOCK und NEWALLIS [4] sowie TONELLATO, ROSETTO und FAVA [5, 6] greifen vor allem die erste Möglichkeit auf. Unter Ausbildung eines intermediären Ionenpaares kommt es zu einer Dissoziation in Carbeniumion und Thiocyanatanion. Tatsächlich existieren dabei freie Carbenium- bzw. Thiocyanationen nur in sehr geringem Ausmaß (Schema 1).



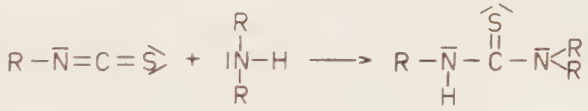
Schema 1

Es wurde bewiesen, daß die Isomerisierung kinetisch den Regeln einer Reaktion erster Ordnung folgt. Zudem ist die Existenz von intermediär gebildeten Ionen in starkem Maße von der Art des Lösungsmittels anhängig.

Es überraschte, daß bei dem in der Siedehitze erhaltenen Produkt im IR-Spektrum weder Rhodanid- noch Senfölbande zu finden waren. Aus Aceton umkristallisiert erhielt ich analysenreine, farblose Kristalle, die im Gegensatz zu denen des Thiocyanats 7, welche bei 72 °C schmolzen, erst zwischen 198 °C und 201 °C unter Zersetzung zerflossen.

Sowohl Elementaranalyse, als auch Massenspektrum der erhaltenen Substanz standen mit den für das erwartete Senföl theoretisch ermittelten Werten in Übereinstimmung. Da eine Polymerisation auszuschließen war, mußte das intermediär entstandene Isothiocyanat 8 intramolekular weiterreagiert haben.

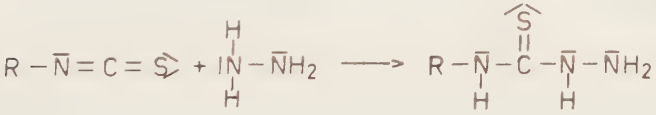
Bekanntlich entstehen aus Ammoniak oder Aminen mit Isothiocyanaten substituierte Thioharnstoffe (9) [7, 8] (Schema 2).



9

Schema 2

Ebenso bilden sich mit Hydrazin substituierte Thiosemicarbazide (10) [9] (Schema 3).

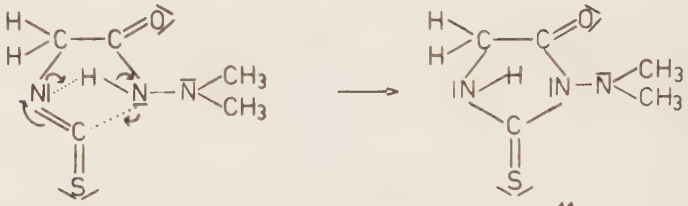


10

Schema 3

Überträgt man diese Beobachtungen auf die Umsetzung von Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (6) mit Kaliumrhodanid in der Siedehitze, und geht man davon aus, daß sich unter diesen Bedingungen das Isothiocyanat 8 bildet, so läßt sich folgender Ringschlußmechanismus formulieren.

Durch den negativen I-Effekt der benachbarten Carbonylgruppe besitzt der N_1-Hydrazidstickstoff ein acides Proton. Bei dessen Abspaltung wird die Nucleophilie des N_1-Stickstoffs wesentlich erhöht. Dagegen ist das Kohlenstoffatom des Isothiocyanatrestes durch seine beiden elektronegativeren Nachbaratome Stickstoff und Schwefel relativ an Elektronen verarmt. Kommt es nun zu einem nucleophilen Angriff des N_1-Hydrazidstickstoffatoms auf das Isothiocyanatkohlenstoffatom, so entsteht als Cyclisierungsprodukt 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (11) (Schema 4).



8 11

Schema 4

Daß dieses Produkt vorliegt, läßt sich mittels spektroskopischer Methoden beweisen. Das IR-Spektrum zeigt bei 3370 cm^{-1} und 3260 cm^{-1} zwei Banden, die auf die Thioamidstruktur hinweisen [10]. Sie erscheinen bei höherer Frequenz als beim offenkettigen Isomer 7. Starke Wasserstoffbrückenbindung des N-H-Protons kennzeichnet eine breite Absorption im Bereich um 2800 cm^{-1}. Die Carbonylbande erscheint bei 1765 cm^{-1}.

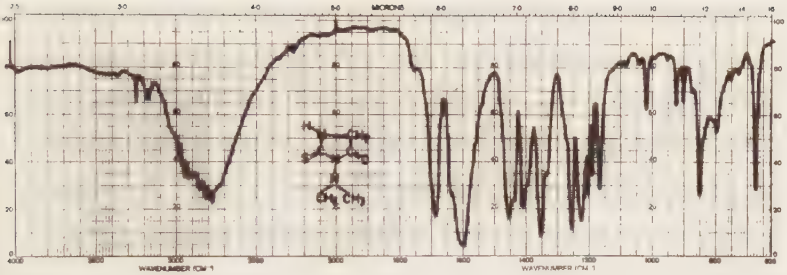


Abb. 3 : IR-Spektrum von 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (KBr)

Eine weitere Zuordnung der auftretenden Amidschwingungen erscheint bei der gegebenen Struktur nicht sinnvoll. Daher sei auf das ^{1}H-NMR-Spektrum verwiesen.

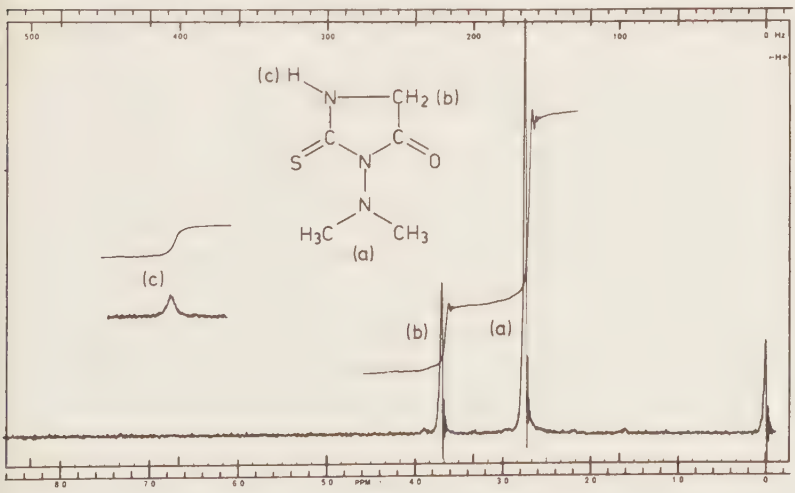


Abb. 4 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin in $CDCl_3$

Singuletts charakterisieren dieses Spektrum. Die Peaks lassen im Gegensatz zum offenkettigen Isomer keine, auf E- und Z-Form hinweisende, Signalaufspaltung erkennen. Durch den Anisotropieeffekt der benachbarten Carbonyl- und Thiocarbonylgruppe erfährt das Signal der beiden Methylgruppen eine Tieffeldverschiebung von 10 Hz und tritt bei 2,73 ppm in Resonanz. Das für das N-H-Proton typisch breite Signal wird gegenüber dem Rhodanid 7 mit Säureamidstruktur von 7,00 ppm nach 11,76 ppm tieffeldverschoben, was der Lage von Thioamidprotonen entspricht.

Weitere Strukturbeweise liefert das ^{13}C-NMR-Spektrum. Als Eichpeak dient die mittlere Linie des Lösungsmittelssignals von Deutero-dimethylsulfoxid bei 39,5 ppm.

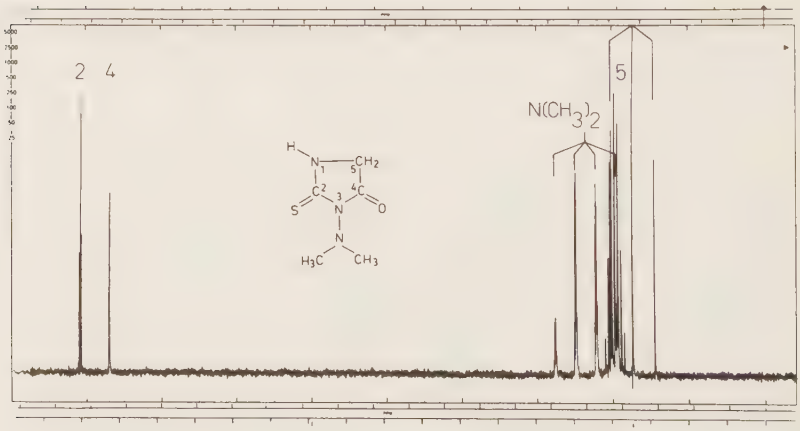


Abb. 5 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin in $(CD_3)_2SO$, ^{1}H-gekoppelt

Die sp^3-hybridisierten Kohlenstoffatome sind nach ihrer chemischen Verschiebung und Aufspaltung eindeutig zuzuordnen. Der Methylenkohlenstoff tritt bei 34,88 ppm, zu einem Triplett aufgespalten ($^1J_{CH_2}$ = 146 Hz), in Resonanz. Die beiden chemisch äquivalenten Methylaminkohlenstoffatome spalten um 47,02 ppm zu einem Quartett ($^1J_{CH_3}$ = 135 Hz), dessen einzelne Peaks aufgrund einer weiteren Kopplung mit den benachbarten Methylprotonen, über drei Bindungen hinweg, wieder gequartelt werden ($^3J_{CH_3NCH_3}$ = 5,0 Hz). Den sp^2-Kohlenstoff der Säureamidgruppe erkennt man an seiner Tieffeldlage bei 173,88 ppm. Durch Kopplung mit den beiden Protonen der Methylengruppe über zwei Bindungen spaltet dieser zum Triplett ($^2J_{CCH_2}$ = 2,3 Hz). Aufschlußreich sind ebenso Lage und Aufspaltung des sp^2-hybridisierten Kohlenstoffatoms mit Thioharnstoffstruktur. Seine Lage bei 181,06 ppm bestätigt die Werte der Literatur [11] und, ebenfalls zum Triplett aufgespalten, mit der Kopplungskonstante von 5,4 Hz, eine Kopplung über drei Bindungen mit den Methylenprotonen.

Die Summe dieser spektroskopischen Hinweise sichert die postulierte Struktur. Abschließend sei noch erwähnt, daß das Thiohydantoin 11 auch durch Erhitzen von 7 in Acetonitril zu erhalten ist.

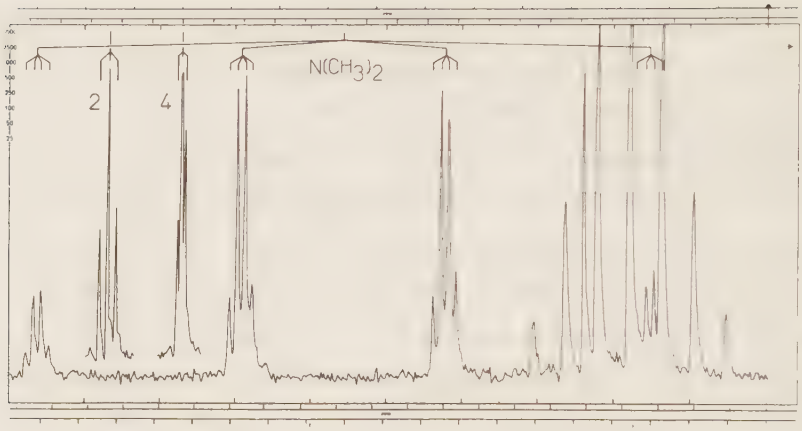
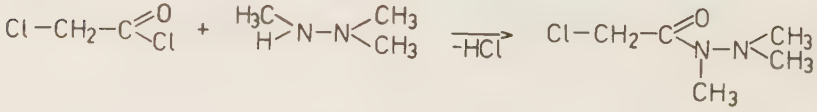


Abb. 6 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin in $(CD_3)_2SO$, ^{1}H-gekoppelt, gedehnt (500 Hz), Zusammenstellung

3. Klärung des Cyclisierungsmechanismus

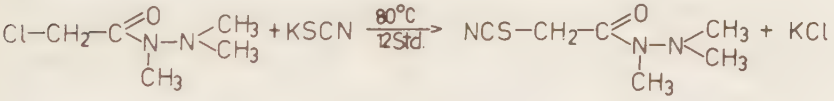
Um den angenommenen Cyclisierungsmechanismus über das N_1-Hydrazidstickstoffatom zu sichern, wurde eine Verbindung eingesetzt, bei der dieser zusätzlich alkyliert vorliegt. Hierzu bot sich das Chloressigsäuretrimethylhydrazid (12) an, welches analog 6 durch Umsetzung von Chloressigsäurechlorid (3) mit Trimethylhydrazin (13) darzustellen ist[3].



3 13 12

3.1. Thiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid

12 setzte ich wiederum in zwei Ansätzen, bei 0 °C und in der Siedehitze, zwölf Stunden lang in Acetonitril mit Kaliumrhodanid um. Aus beiden Ansätzen ließ sich in guter Ausbeute einzig Thiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid (14) isolieren.



12 14

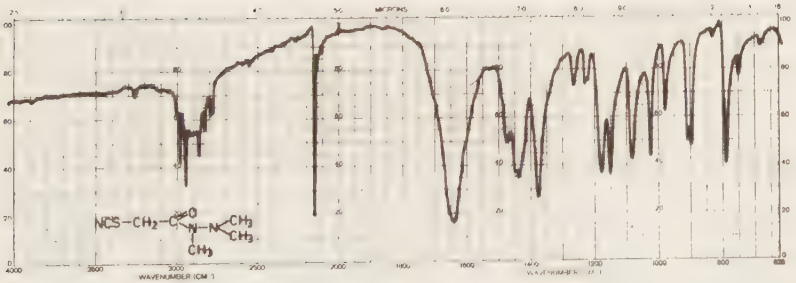
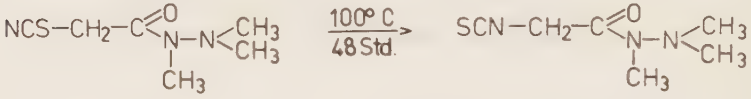


Abb. 7 : IR-Spektrum von Thiocyanatoessigsäure-trimethylhydrazid (KBr)

Das IR-Spektrum zeigt bei 2150 cm^{-1} die starke und scharfe Rhodanidbande, während im ^{1}H-NMR-Spektrum drei Singuletts im Protonenverhältnis 6:3:2 in Resonanz treten.

3.2. Isothiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid

Um zum Isothiocyanat zu gelangen, mußte das Rhodanid 14 über einen längeren Zeitraum erhöhter Temperatur ausgesetzt werden. Nach 24 Stunden trat im IR-Spektrum neben der scharfen Rhodanidbande die breitere Senfölbande bei 2100 cm^{-1} in Erscheinung. Nach weiterem 24stündigem Erhitzen lag das Isothiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid (15) im Gemisch etwa zu 60 % vor und konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden. Es schmolz mit 91 °C um 30 °C höher als das isomere Thiocyanat 14.



14 15

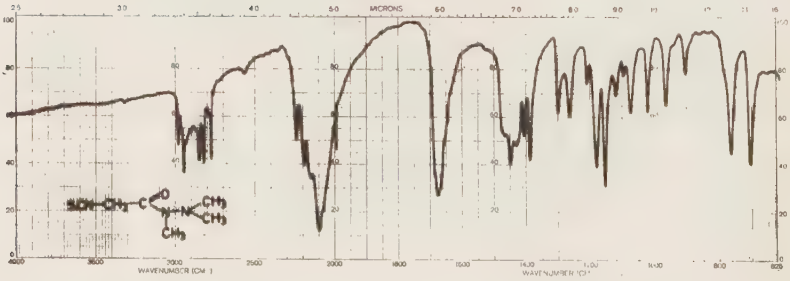


Abb. 8 : IR-Spektrum von Isothiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid (KBr)

Mit der Isolierung des Senföls 15 ist gezeigt, daß ein Ringschluß aufgrund der Alkylierung am N_1-Hydrazidstickstoffatom nicht stattfinden kann. Kommt es zur Cyclisierung, so muß das nucleophil angreifende Stickstoffatom ein abspaltbares Proton besitzen. Dem Ringschluß geht eine Umlagerung in das Isothiocyanat voraus.

4. Pharmakologische und chemische Betrachtung

Das bisher nicht beschriebene Ringschlußverhalten von 7 zum 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (11) führt in eine pharmakologisch und chemisch interessante Stoffgruppe.

Hydantoinen schreibt man anaesthetische, sedative und vor allem antiepileptische Wirkung zu [12]. Auch als Antimalariamittel finden sie Verwendung. Wie bei allen wichtigen Anticonvulsiva fällt ihre chemische Verwandtschaft zu den Barbituraten auf. Gegenüber diesen besitzen die Hydantoine, selbst in hohen Dosen, nur eine geringe hypnotische Wirkung.

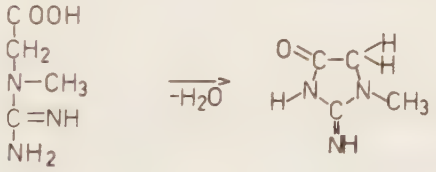
Trotzdem ist ihre Anwendung wegen der Gefahr von Nebenwirkungen nicht unproblematisch. Es treten Fieber, Exantheme, Leberschäden und Agranulozytose auf [12], die bei Fortführung der Therapie irreversibel sein können (Gangataxie, Diplopie). Deshalb werden sie den Barbituraten nur dann vorgezogen, wenn diese wirkungslos sind, oder aus anderen Gründen abgesetzt werden müssen. So verschwand das, früher unter dem Namen Nirvanol® im Handel befindliche und als Sedativum applizierte, Phenylethylhydantoin aus dem Arzneischatz [13].

Am häufigsten findet noch das Diphenylhydantoin (Phenytoin, Zentropil®) Verwendung. Auch die Kombination mit Barbituraten (Comital®) ist therapeutisch in Gebrauch.

Zur längerdauernden Behandlung werden bis 1,0 g/die verabreicht. Nach anfänglich hohen Dosen ist die Erhaltungsdosis mit der Zeit auf 0,2 g zu mindern. Hydantoine werden als Alkalisalze im Dünndarm gut resorbiert und an Plasmaproteine gebunden. 50 bis 70 % einer Dosis werden in der Leber ringhydro-

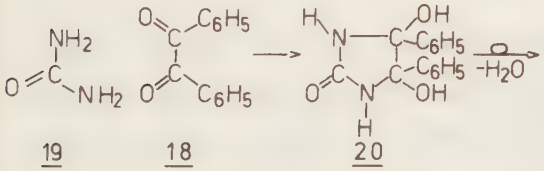
lysiert und nach Kopplung an Glukuronsäure oder Schwefelsäure durch die Nieren ausgeschieden. Etwa 3 % der applizierten Dosis erscheinen unverändert im Harn.

Ein wichtiges Hydantoinderivat ist das Kreatinin (17), welches der gesunde Mensch im Harn ausscheidet. Bei Muskeldystrophie tritt daneben auch Kreatin (16) auf. Es ist interessant, daß die Kreatinausscheidung bei Verabreichung von Glycin nach einiger Zeit wieder abnimmt [14].

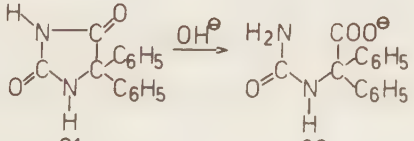


16 17

Dem Diphenylhydantoin ist im Deutschen Arzneibuch [15] eine Monographie gewidmet. Es wird durch Kondensation von Benzil (18) und Harnstoff (19) in Gegenwart von Natriumethanolat dargestellt.



19 18 20

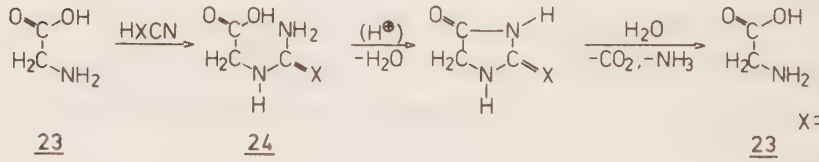


21 22

Hierbei dürfte sich primär das Pinacol (20) bilden, welches anschließend unter Wasserabspaltung zum Phenytoin® (21) umlagert. Beim Erhitzen mit Alkalilaugen findet Ringspaltung zur Diphenylureidoessigsäure (22) statt.

Dies leitet zu den gebräuchlichsten Methoden der Hydantoindarstellung über. Sie wurden in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts [16] erstmals synthetisiert und können als Lactame der Ureidoessigsäure aufgefaßt werden. Da die 2-Thiohydantoine ein den O-Verbindungen ähnliches Reaktionsverhalten zeigen, sind sie auf analogen Wegen zugänglich.

Man versetzt α-Aminosäuren (23) mit Alkalisalzen oder Estern der Isocyan- bzw. Isothiocyansäure. Über Ureido-(Thioureido-)carbonsäuren (24) kommt es nach der Behandlung mit Säure zu Ringschluß [17] (Schema 5).



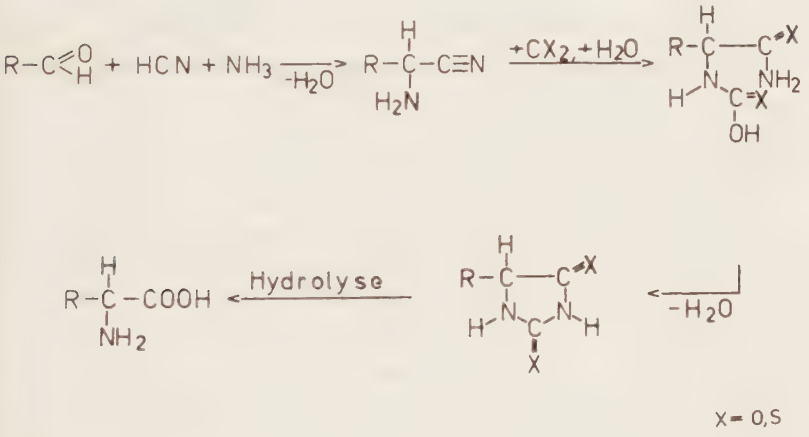
23 24 23

Schema 5

Durch energische Hydrolyse lassen sich die Hydantoine wieder in α-Aminosäuren nebst Kohlendioxid und Ammoniak spalten, weshalb sie bei der Systhese von α-Aminosäuren eine gewisse Rolle spielen [18].

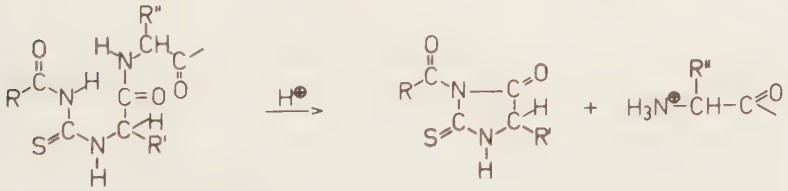
Bei der von BUCHERER [19] modifizierten STRECKER-Synthese der α-Aminosäuren werden Hydantoine gut isolierbar und in

respektabler Ausbeute als Zwischenprodukt gewonnen, bevor sie durch alkalische Hydrolyse zur Aminosäure zerlegt werden. Bei der Verwendung von Schwefelkohlenstoff entstehen 2,4-Dithiohydantoine [20] (Schema 6).



Schema 6

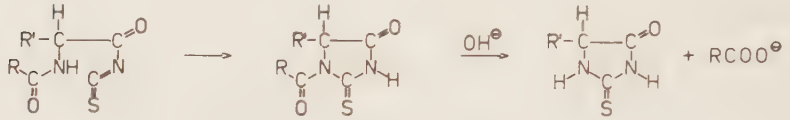
Auch Acylthioureidoverbindungen (25) lassen sich einer Cyclisierung zu 2-Thiohydantoinen unterwerfen [21] (Schema 7).



25

Schema 7

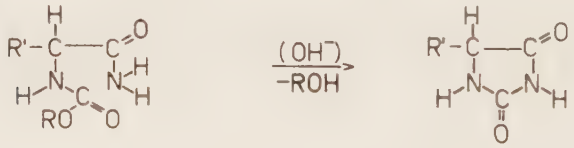
Ein anderer Mechanismus liegt deren Bildung aus α-Aminosäuren mittels Erwärmen mit Ammoniumrhodanid in Essigsäureanhydrid zugrunde [22] (Schema 8).



Schema 8

Eine beliebte Methode der Darstellung ist das Erhitzen von α-Aminosäuren mit Harnstoff, dessen Derivaten [23], oder Guanidin [24]. Auch die Natriumverbindung des Urethans reagiert mit Glycinester zum Hydantoin [25].

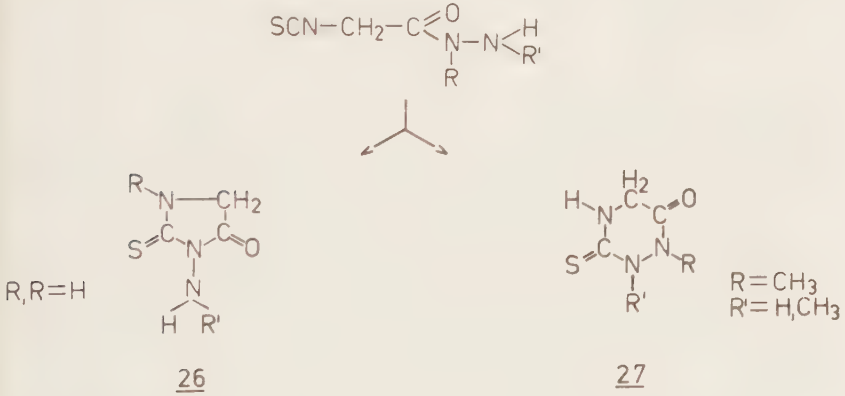
Schließlich sei noch die Umsetzung von α-Aminosäureamiden mit Chlorameisensäure erwähnt [26] (Schema 9).



Schema 9

5. Weitere Aufgabenstellung

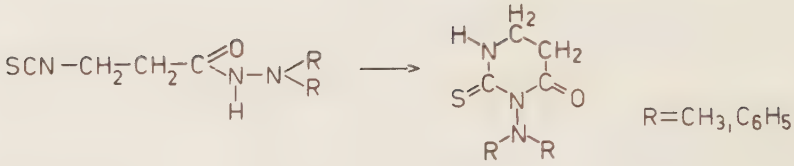
Das Cyclisierungsverhalten von 7 führt zu einem Vertreter der bisher nicht bekannt gewordenen 3-Amino-2-thiohydantoine. Lassen sich auf diesem Wege weitere Derivate aus dieser Verbindungsklasse erhalten? So könnte der Einsatz anderer asymmetrisch substituierter Hydrazine zu 3-Alkyl-aryl-, 3-Aryl- und 3-Diarylaminothiohydantoinen führen. Interessant wäre auch die Verwendung von Hydrazin, Methylhydrazin und symmetrisch substituierten Hydrazinen. Als Ringschlußprodukte wären sowohl das 3-Amino-2-thiohydantoin (26), als auch 1,2,4-Triazine (27) zu formulieren (Schema 10).



26 27

Schema 10

Zu einer Ringerweiterung könnten die entsprechenden Derivate höherer Carbonsäurehydrazide befähigt sein. Der Einsatz von Derivaten der 3-Thiocyanatopropionsäure würde zu 1,3-Diazinen (28) führen (Schema 11).



28

Schema 11

Bei Verwendung von Derivaten der 2-Thiocyanatopropionsäure oder der 2-Thiocyanato-2-phenylessigsäure wären in 5-Stellung substituierte Thiohydantoine (29) denkbar (Schema 12).

29

Schema 12

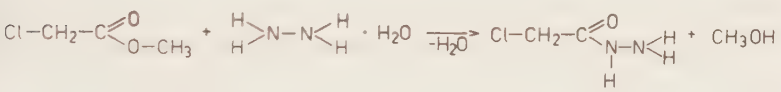
Schließlich müßte die Alkylierung des 2ständigen Schwefelatoms neben einem weiteren Strukturbeweis auch zu neuartigen Imidazolinonen führen.

6. Weitere Thiocyanatoessigsäurehydrazide

6.1. Hydrazin und Alkylhydrazine

6.1.1. Chloressigsäurehydrazid

Bei der Darstellung des Chloressigsäurehydrazids (30) geht man nicht vom Säurechlorid 3 aus. Dieses ist zu reaktiv und führt nicht zum monoacylierten Produkt. KUPCIK und Mitarbeiter [27] beschreiben in einer Patentschrift die Umsetzung von Chloressigsäuremethylester (31) mit Hydrazinhydrat (32).



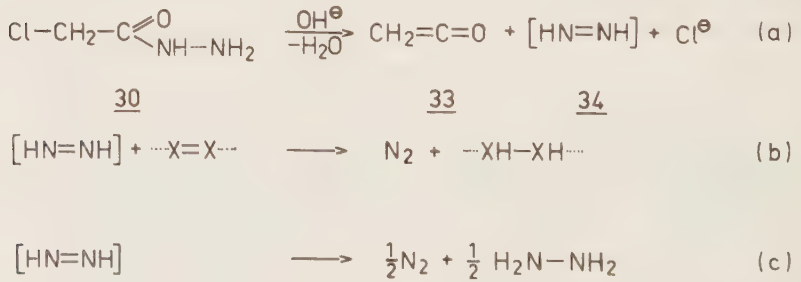
31 32 30

Ein molarer Anteil Ester wird unter Temperaturkontrolle (25 °C) zu einem Mol einer 22,4prozentigen, wäßrigen Hydrazinlösung zugetropft. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit Ethanol/Ether sollen unter Kühlung etwa 20 % des Hydrazids auskristallisieren. Der Rest wird nach Zugabe konzentrierter Schwefelsäure als Sulfat gefällt.

Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift kam es trotz strikter Temperaturkontrolle schon während des Zutropfens des Esters zu einer mäßigen und andauernden Gasentwicklung aus der Reaktionslösung. Die nach dem Verdünnen unter Kühlung auskristallisierenden langen, farblosen Nadeln waren derart unbeständig, daß sie isoliert binnen kürzester Zeit zer-

flossen und folglich nicht aufzuarbeiten waren. Der als Sulfat gefällte Anteil war stark hygroskopisch. Es gelang, einen Teil durch Umkristallisieren zu reinigen. Die farblosen Kristalle entsprachen nicht dem erwarteten Hydrazid. Sie enthielten weder Kohlenstoff noch Chlor und konnten mittels Elementaranalyse und Schmelzpunkt als Hydrazinsulfat identifiziert werden.

Zur Erklärung dieses Befundes ist eine Arbeit von BUYLE [28] hilfreich, in der dieser feststellt, daß Mono-, Di- und Trichloressigsäurehydrazid bei Raumtemperatur im alkalischen Milieu spontan Stickstoff abspalten, während die Hydrochloride kristallin und absolut beständig sind. Versetzt man deren wäßrige Lösung jedoch mit Lauge, so tritt sofortige Stickstoffentwicklung ein. BUYLE formulierte als Zwischenschritt zunächst einen Zerfall in Keten (33) und Diimin (34)(a). Letzteres kann entweder als Reduktionsmittel wirken und selbst zu molekularem Stickstoff oxidiert werden (b), oder es disproportioniert in Stickstoff und Hydrazin (c) (Schema 13).

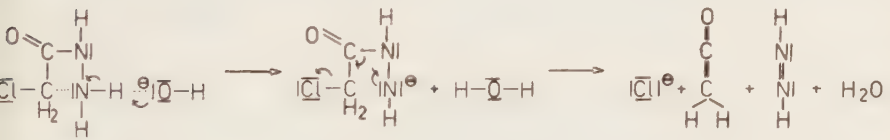


Schema 13

Diesen Erkenntnissen entsprechen meine Beobachtungen. Durch Vorlage des Hydrazinhydrats (32) war ein basisches Milieu gegeben (p_{K_a}, Hydrazin = 8,07) [29]. Nach Zugabe des Esters 31 trat sofort Gasentwicklung ein. Ebenso findet das Auftreten von Hydrazinsulfat eine Erklärung.

Der basischen Zersetzung des Chloressigsäurehydrazids könnte folgender Mechanismus zugrunde liegen.

Die Basizität des endständigen N_2-Hydrazidstickstoffatoms wird durch die Nachbarschaft zu dem durch das gebundene Chloratom und die angrenzende Carbonylgruppe stark elektropositivierten Kohlenstoffatom der Methylgruppe vermindert. In Konkurrenz zur vorgelegten Base gibt dieser ein Proton ab. Das derart entstandene Anion 35 spaltet nach Elektronenverschiebung in Keten (33), Diimin (34) und Chloridanion (Schema 14).



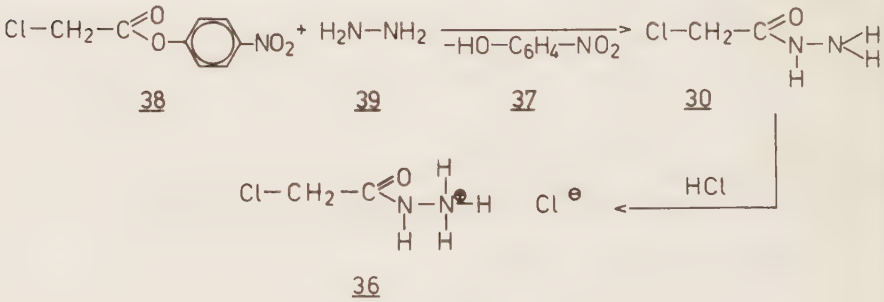
30 35 33 34

Schema 14

Die basische Zersetzung dadurch auszuschließen, daß man statt des Hydrazinhydrats (32) den Ester 31 vorlegt, ist deshalb nicht sinnvoll, weil unter diesen Bedingungen die Bildung des Diacylhydrazins begünstigt ist.

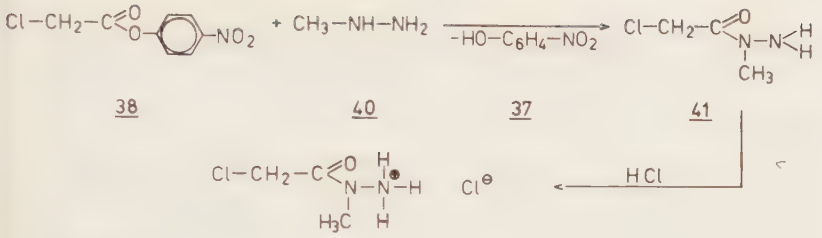
Daher schlug BUYLE folgenden Weg zur Darstellung des Chloressigsäurehydrazid-hydrochlorids (36) ein.

Ausgehend vom Chloressigsäure-4-nitrophenylester (38), welcher durch Umsetzung von Chloressigsäurechlorid (3) mit 4-Nitrophenol (37) in Anwesenheit von Pyridin als Protonenfänger leicht zugänglich war, wurde dessen Lösung in Tetrahydrofuran unter wasserfreien Bedingungen und Temperaturkontrolle (bis +5 °C) innerhalb von 10 Minuten tropfenweise mit 0,1 Mol absolutem Hydrazin (39), gelöst in Chloroform, versetzt. Nach einigen Minuten Reaktionszeit wurde die Lösung mit Ether stark verdünnt, eventuell ausfallendes Diacylhydrazin abfiltriert und das Filtrat unverzüglich mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das ausgefallene Chloressigsäurehydrazid-hydrochlorid (36) kristallisierte ich aus Ethanol/Ether um.



6.1.2. Chloressigsäure-N_1-methylhydrazid

Ebenso führt die Verwendung von Methylhydrazin (40) unter den beschriebenen Bedingungen zum Chloressigsäure-N_1-methylhydrazid-hydrochlorid (42).



38 40 37 41

42

Das Reaktionsverhalten substituierter Hydrazine wird im wesentlichen von den die Elektronendichte an den Stickstoffatomen beeinflussenden Substituenten dirigiert. Aufgrund des positiven I-Effektes der Methylgruppe ist beim Methylhydrazin (40) die Elektronendichte am direkt verbundenen Stickstoffatom die höchste. Folglich findet hierüber der nucleophile Angriff auf das Carboxylkohlenstoffatom statt. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von LEIBY und HEINDEL [30], die sie bei der Umsetzung von Acetylchlorid mit Methylhydrazin gewannen. Für diese Struktur spricht auch das IR-Spektrum von 42, welches bei 1490 cm^{-1} die starke Bande eines primären Ammoniumsalzes anzeigt.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigen die Protonen bei 3,72 ppm, 4,38 ppm und 10,47 ppm scharfe Peaks im Flächenverhältnis 3:2:3.

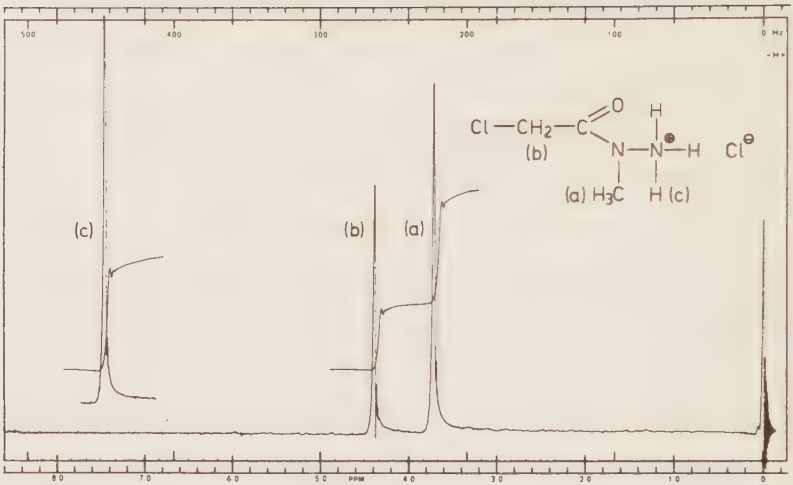


Abb. 9 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Chloressigsäure-N_1-methyl-hydrazid-hydrochlorid in F_3CCOOD

6.1.3. Umsetzungen von 36 und 42 mit Kaliumrhodanid

Um die beiden Hydrazide 36 und 42 in die Thiocyanato- oder Isothiocyanatoverbindung zu überführen und eventuell einen Ringschluß zu erreichen, was der Stabilität der Produkte sicherlich zugutekommen sollte, suspendierte ich äquimolare Mengen des betreffenden Hydrochlorids und Kaliumrhodanid in Acetonitril. Zu dieser Mischung, die durch Überleiten von Inertgas geschützt wurde, tropfte ich eine Base, Triethylamin oder HÜNIG'sche Base, im Unterschuß, um der basischen Zersetzung des freigesetzten Chloressigsäurehydrazids entgegenzuwirken. Unverzüglich bildete sich ein feiner Nieder-

schlag von Kaliumchlorid. Nach zweistündigem Sieden wurde das durch Bildung von Dirhodan rötlich gefärbte Gemisch filtriert und das Filtrat eingeengt. Es blieb eine zähflüssige, mit Kristallen durchsetzte Masse zurück, die äußerst hygroskopisch war. Versuche der Stabilisierung und Reinigung durch Chromatographie und Umkristallisieren hatten keinen Erfolg. Auch die Destillation im Feinvakuum führte wegen frühzeitig einsetzender Polymerisation zu keinem positiven Ergebnis. Fällte ich das Reaktionsprodukt als Salz, so waren die erhaltenen Kristalle immer stark hygroskopisch und nicht aufzuarbeiten.

6.1.4. Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester

Deshalb versuchte ich, zunächst den Chloressigsäure-4-nitrophenylester (38) in das analoge Thiocyanat zu überführen. Das gelang in fast quantitativer Ausbeute durch nucleophile Substitution mit Kaliumrhodanid.

38 43

Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester (43) wurde erstmals von SPERONI und Mitarbeitern [31] synthetisiert und eine insektizide Wirkung festgestellt. Den von den Autoren beschrie-

benen Schmelzpunkt von 96 - 97 °C kann ich nicht bestätigen. Aus Ether/Petrolether umkristallisiert schmolzen die gelben Kristalle bei 65 °C.

Daß 43 vorliegt, beweisen die spektroskopischen Daten.

Im IR-Spektrum treten neben der scharfen Rhodanidbande (2165 cm^{-1}) eine breite Esterbande (1765 cm^{-1}), zwei starke Banden infolge C-O-Valenzschwingung (1140, 1195 cm^{-1}) und zwei weitere starke Absorptionen für die Nitrogruppe (1535, 1345 cm^{-1}) auf, welche auf ihre ν_{as}- und ν_s-Schwingung zurückgehen.

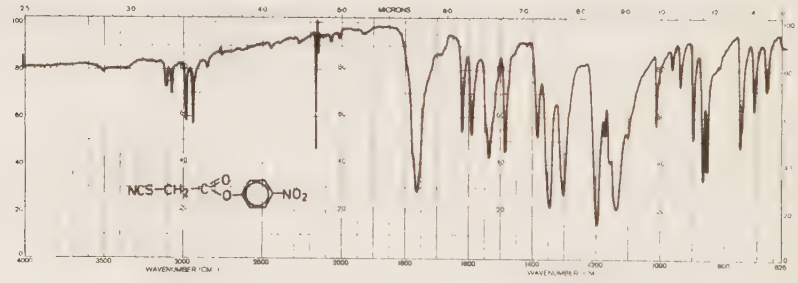
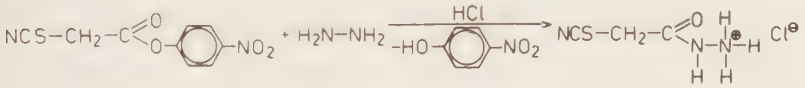


Abb. 10 : IR-Spektrum von Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester (KBr)

^{1}H-NMR-spektroskopisch sind ein Singulett für die Methylengruppe bei 4,02 ppm und ein Multiplett um 7,75 ppm für die Aromatenprotonen mit dem für 4-Nitrophenole typischen Aufspaltungsmuster zu erkennen.

6.1.5. Thiocyanatoessigsäurehydrazid

Setzte ich den Ester 43 nach der bereits beschriebenen Methode mit absolutem Hydrazin (39) um, so ließ sich das Umsetzungsprodukt mit Chlorwasserstoff als völlig beständiges Salz fällen.



43 39 37 44

Aus Acetonitril umkristallisiert schmolzen die farblosen Kristalle des Thiocyanatoessigsäurehydrazid-hydrochlorids (44) nach Sublimation bei 124 °C.

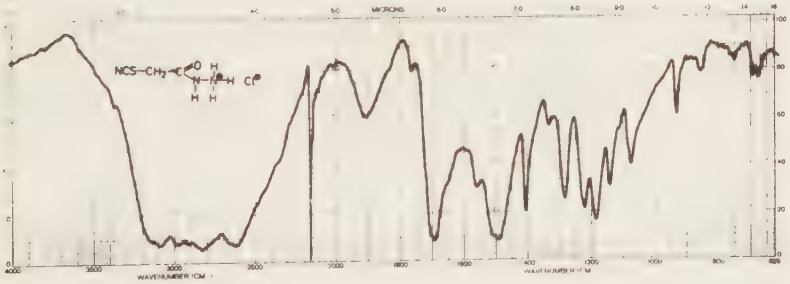
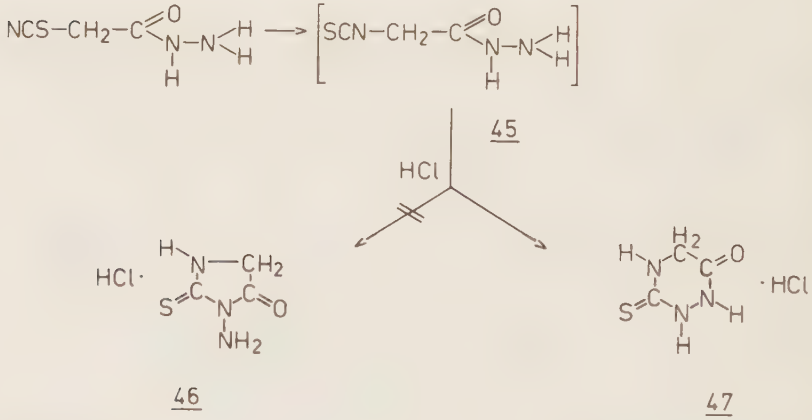


Abb. 11 : IR-Spektrum von Thiocyanatoessigsäurehydrazid-hydrochlorid (KBr)

6.1.6. 3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin

Variierte ich obige Darstellung so, daß ich den Reaktionsansatz nach Zutropfen des Hydrazins (39) einige Zeit auf 50 °C erwärmte, konnte mit Chlorwasserstoff wiederum ein Salz in farblosen Kristallen ausgefällt werden. Das Fehlen von Rhodanid- und Senfölabsorption im IR-Spektrum war ein erster Hinweis auf eine Cyclisierung. Hierbei konnte sowohl ein Fünfringthiohydantoin 46, als auch das Sechsring-1,2,4-triazin 47 formuliert werden (Schema 15).



Schema 15

Das ^{1}H-NMR-Spektrum in Deuteromethanol zeigt zwei Singuletts; für die Methylengruppe (4,78 ppm) und für die Aminprotonen (4,78 ppm). Da die Aminprotonen gegen Deuterium austauschen, ist aus dem Aminprotonensignal keine Aussage über die Struktur möglich. Auch die Aufnahmen in Deuteroacetoni-

tril und Deuterodimethylsulfoxid geben wegen der zu geringen Löslichkeit des Salzes keine Auskunft. Das Massenspektrum weist für die Base ein Molekulargewicht von 131 aus, was eine Polymerisation ausschließt.

Die starke Absorption bei 1620 cm^{-1} im IR-Spektrum könnte auf ein sekundäres Ammoniumsalz hinweisen, wenn die Substanz nicht ähnlich den Thioharnstoffen am Schwefelatom protoniert wird.

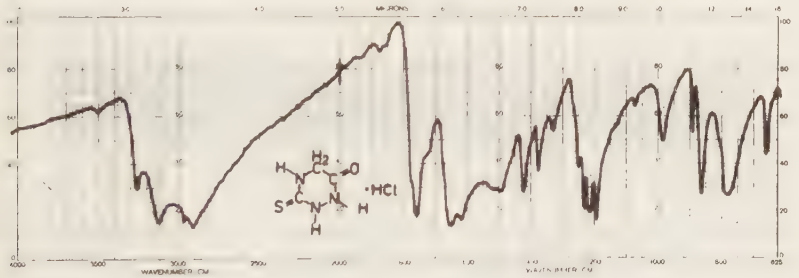


Abb. 12 : IR-Spektrum von 3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid (KBr)

Den eindeutigen Strukturbeweis liefert das ^{15}N-NMR-Spektrum, welches mit einer Multikernsonde mit externem Lithium-Lock bei der Frequenz von 10,04 Hz aufgenommen wurde. Als Eichsubstanz diente Ammoniumnitrat, wobei der Nullpunkt durch das Signal für den Nitratstickstoff festgelegt wird.

Das Spektrum zeigt für die Stickstoffatome bei -203,3 ppm, -255,37 ppm und -315,2 ppm drei Signale mit negativem OVER-HOUSER-Effekt. Dieser tritt aber nur bei Stickstoffatomen auf,

welche mindestens ein Wasserstoffatom gebunden haben. Das Fünfringthiohydantoin 46 sollte aber auch als Salz ein tertiäres Stickstoffatom in 3-Stellung besitzen. Somit ist das Cyclisierungsprodukt eindeutig als 3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid (47) identifiziert.

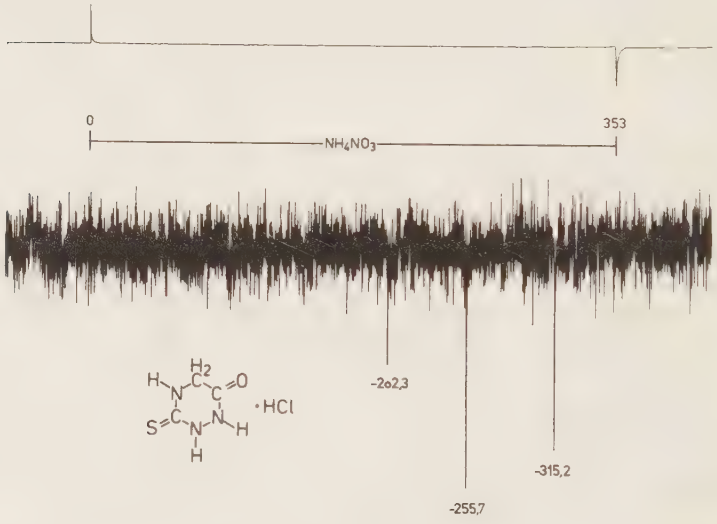
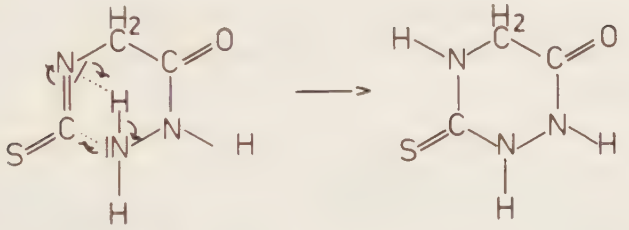


Abb. 13 : ^{15}N-NMR-Spektrum von 3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid in H_2O protonenrauschentkoppelt

Die Cyclisierung setzt die Isomerisierung in das Isothiocyanatoessigsäurehydrazid (45) voraus. Dieses konnte nicht nachgewiesen werden. Beim spontanen Ringschluß greift das basischere N_2-Hydrazidstickstoffatom nucleophil das an Elektronen verarmte Isothiocyanatkohlenstoffatom an. Nach Elek-

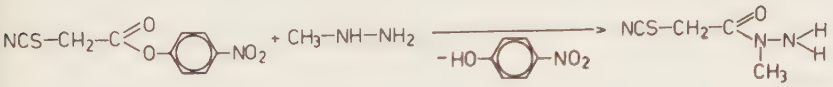
tronenverschiebung kommt es zur Bildung des 1,2,4-Triazins (Schema 16).



Schema 16

6.1.7. Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazid

Um bei der Umsetzung von 43 mit Methylhydrazin (40) zu guten Ausbeuten zu gelangen, mußte ich den Ansatz nach der Zugabe des Hydrazins zwei Stunden lang im gelinden Sieden belassen. Die gelblichen Kristalle des Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazids (48) schmolzen bei 65 °C. Die am N_1-Hydrazidstickstoffatom gebundene Methylgruppe war für eine beachtliche Stabilisierung des Moleküls verantwortlich.



43 40 37 48

Daß es sich hierbei um 48 handelt, beweist eindeutig das IR-Spektrum. Bei tertiären Säureamiden kommt es nicht zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Die starke, einfache Carbonylbande erscheint bei 1660 cm^{-1}, die etwas

schwächere Amidabsorption bei 1615 cm^{-1} kennzeichnet die primäre Aminogruppe. Weiter fallen die scharfe Rhodanidbande bei 2150 cm^{-1} und die, auf symmetrische und unsymmetrische N-H-Valenzschwingungen zurückzuführende, Amidabsorption um 3320 cm^{-1} auf.

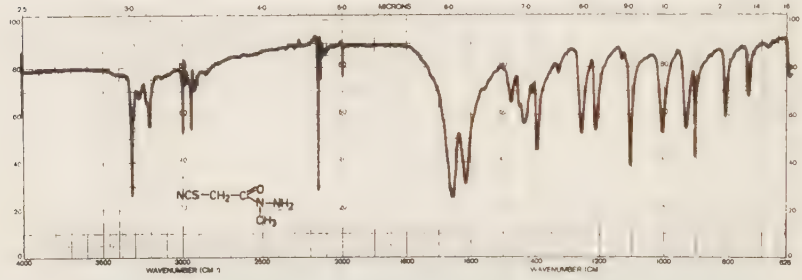
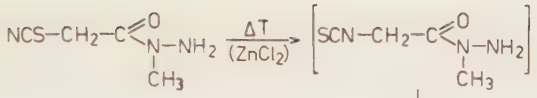


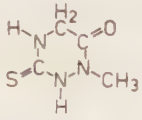
Abb. 14 : IR-Spektrum von Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazid (KBr)

6.1.8. 1-Methyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin

Erhitzte ich das Hydrazid 48, in Acetonitril gelöst und unter der Katalyse trockenen Zinkchlorids, welches die Isomerisierung in das Senföl katalysieren sollte [32], über längere Zeit, so trat Cyclisierung zum 1-Methyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin (50) ein. Der Mechanismus ist gleich 47 zu formulieren. Auch in diesem Fall war das Isothiocyanat 49 nicht nachzuweisen. 50 kristallisierte ich aus Aceton um. Die gelblichen Kristalle schmolzen nach Sublimation bei 209° C unter Zersetzung; also beachtlich höher als Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazid (48).



48



49

50

Im IR-Spektrum weisen die starke N-H-Absorption bei 3350 cm^{-1} und die starken Banden bei 1550 cm^{-1} und 1245 cm^{-1} auf die Thioamidstruktur der Verbindung hin und untermauern den Ringschluß zum 1,2,4-Triazin.

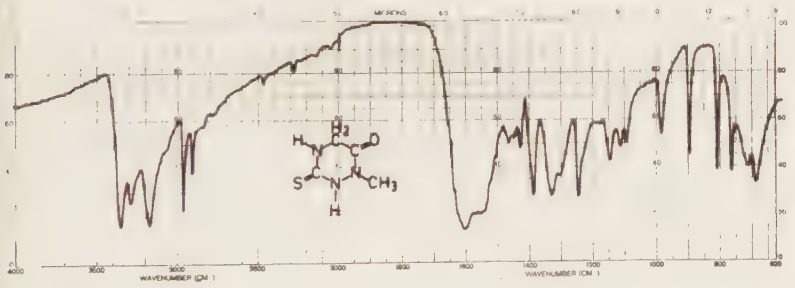
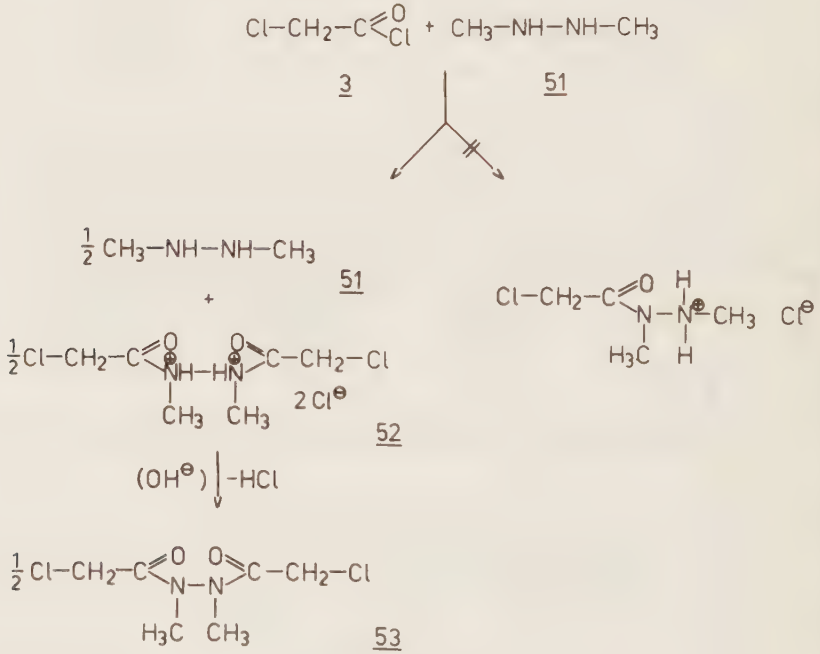


Abb. 15 : IR-Spektrum von 1-Methyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin (KBr)

6.1.9. N_1,N_2-Bis-chloracetyldimethylhydrazin

Der Einsatz von symmetrischem Dimethylhydrazin dürfte ebenso zur Bildung eines 1,2,4-Triazins führen. Ausgangssubstanz sollte zunächst das entsprechende Chloressigsäurehydrazid sein.

Versetzte ich eine Suspension von N_1,N_2-Dimethylhydrazin-dihydrochlorid in Acetonitril mit einer äquimolaren Menge Triethylamin, so wurde das Hydrazin 51 freigesetzt. Dieses reagierte mit einem Mol Chloressigsäurechlorid (3) in einer stark exothermen Reaktion. Aufgrund der hohen Reaktivität des Säurechlorids entstand das N_1,N_2-Bis-chloracetyldimethylhydrazin-dihydrochlorid (52)(Schema 17).



Schema 17

Die hieraus leicht freizusetzende Base (53) schmolz bei 118 °C.

Es wurde also nur die Hälfte der eingesetzten Base umgesetzt. Versuche zum monoacylierten Produkt dadurch zu gelangen, daß ich Triethylamin im Unterschuß, bis zu 0,5 molarer

Konzentration, einsetzte, um nur ein Hydrazinstickstoffatom zu deprotonieren, hatten nicht den gewünschten Erfolg. In allen Fällen bildete sich allein das Diacylhydrazin 53.

Da 53 kein abspaltbares Hydrazinproton besitzt, war seine weitere Umsetzung mit dem Ziel eines Ringschlusses nicht sinnvoll.

6.1.10. Chloressigsäure-N_1,N_2-dimethylhydrazid

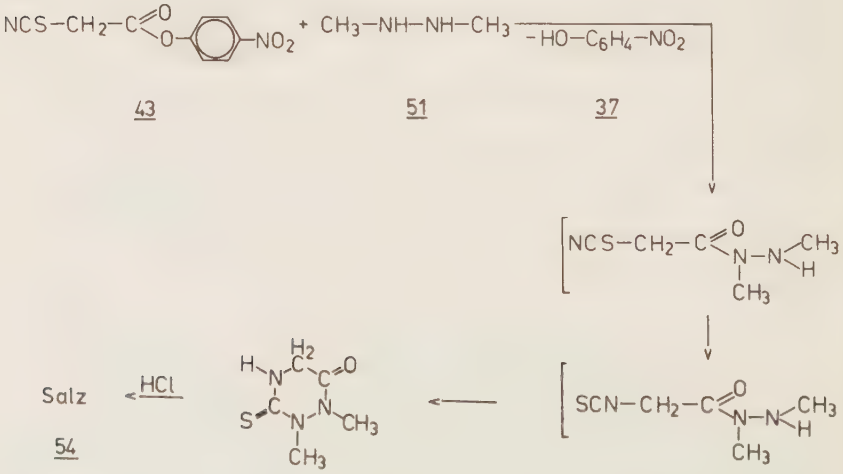
Um die Reaktivität der Acetylkomponente zu mindern, verwandte ich sodann anstatt des Säurechlorids den Ester 38. Außerdem stellte ich das freie N_1,N_2-Dimethylhydrazin (51) aus dem Dihydrochlorid dar. Abweichend von einer älteren Vorschrift [33] war es hierbei von Vorteil, die möglichst konzentrierte Lösung des Dihydrochlorids nach der thermisch kontrollierten Neutralisation mit Kalilauge bis zur Sättigung mit festem Kaliumhydroxid zu versetzen. Die fraktionierte Destillation der abgeschiedenen Base lieferte in guter Ausbeute wasserfreies N_1,N_2-Dimethylhydrazin (51), eine stark rauchende, äußerst hygroskopische und ätzende Flüssigkeit, die über Bariumoxid und unter Kühlung unzersetzt aufzubewahren war.

Setzte ich das Hydrazin in vorbeschriebener Weise mit 38 um, so war eine Erwärmung der Reaktionslösung festzustellen. Das mit Chlorwasserstoff gefällte Salz des Reaktionsprodukts war jedoch derart hygroskopisch, daß es an der Luft umgehend zerfloß und nicht aufgearbeitet werden konnte. Dies war

insofern bemerkenswert, als die Hydrochloride des Chloressigsäurehydrazids (36) und des Chloressigsäure-N_1-methylhydrazids (42) absolut beständig waren. Auch das freie Hydrazid war nicht zu isolieren.

6.1.11. 1,2-Dimethyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin

Erst die Verwendung des Esters 43 führte zum Erfolg. Nach Zugabe des Hydrazins 51, einstündiger Reaktionszeit und dem Verdünnen der Reaktionslösung mit Ether, wurde das Produkt als Hydrochlorid gefällt. Aus Ethanol/Ether umkristallisiert erhielt ich farblose Kristalle von 1,2-Dimethyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid (54), die bei 176 °C unter Zersetzung schmolzen (Schema 18).



Schema 18

Es gelang mir nicht, aus dem Salz die Base zu isolieren. Die erhaltene zähflüssige Masse war derart hygroskopisch, daß ihre Aufarbeitung mißlang.

Als Cyclisierungsprodukt kommt nur das Triazin 54 in Frage. Bemerkenswert ist die Geschwindigkeit des Ringschlusses. Der positive I-Effekt der dem nucleophil angreifenden N_2-Hydrazidstickstoffatom verbundenen Methylgruppe dürfte sich hierbei beschleunigend auswirken.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt nur scharfe, nicht aufgespaltene Singuletts bei 3,37 ppm, 3,63 ppm, 3,90 ppm und 4,76 ppm. Durch Vergleich mit Substanzen ähnlicher Amid- und Thioamidstruktur [34)]

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt Singuletts bei 3,22 ppm und 3,47 ppm für die Methylprotonen und bei 3,90 ppm für die Methylenprotonen, sowie zwei für NH-Protonen typisch breite Signale bei 10,04 ppm und 10,59 ppm. Durch Vergleich mit Substanzen ähnlicher Amid- und Thioamidstruktur [34)] kann der Peak bei 3,22 ppm der Methylgruppe in 2Stellung und das Signal bei 3,47 ppm der in 1Stellung zugeordnet werden. Über die Protonierung läßt sich hieraus ablesen, daß der Ring nicht am 4ständigen Stickstoff protoniert wird.

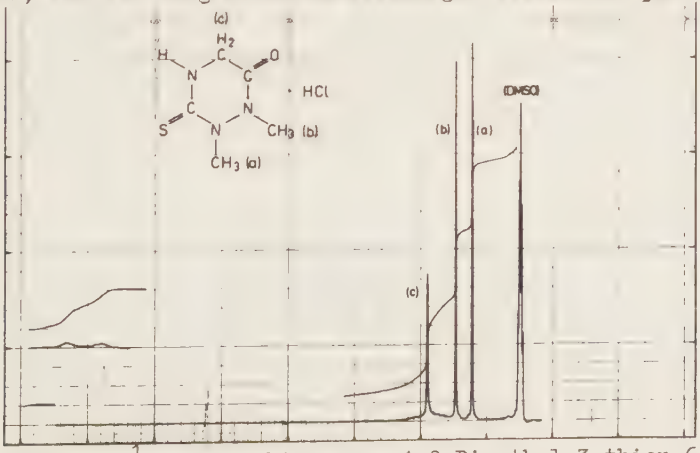


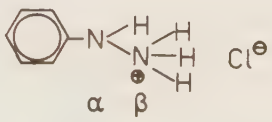
Abb. 16 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 1,2-Dimethyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid in $(CD_3)_2SO$

Daß das Proton unter 10 ppm in Resonanz tritt, spricht nicht für eine Protonierung am Schwefelatom, wie sie bei Thioharnstoffen allgemein beobachtet wird.

Hiermit waren alle möglichen N-methylierten Thiocyanatoessigsäurehydrazide untersucht. Nachfolgend soll das Reaktions- und Ringschlußverhalten der analogen N-Phenylhydrazide unter den veränderten Bedingungen der Beeinflussung der Elektronendichte des Hydrazidstickstoffs durch den Phenylsubstituenten untersucht werden.

6.2. Arylhydrazine

Im Gegensatz zu den Alkylhydrazinen sind die Arylhydrazine einsäurige Basen. Der einfachste Vertreter, das Phenylhydrazin (55), besitzt eine nur wenig stärkere Basizität als das entsprechende aromatische Amin, das Anilin ($p_{K_b'}$ = 9,40) [35]. Allgemein läßt sich sagen, daß die starke Basizität des Hydrazins mit zunehmender Substitution abgeschwächt wird und zwar durch aromatische Reste stärker als durch aliphatische [36]. Das ß-ständige Stickstoffatom des Phenylhydrazins ist der Träger der basischen Eigenschaft und bildet ein Monohydrochlorid (56).

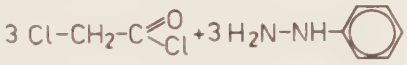


56

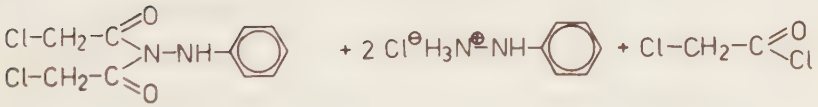
Dagegen hat die α-ständige N-H-Gruppe schwach sauren Charakter und kann sogar Alkalisalze bilden.

6.2.1. N_1,N_2-Bis-chloracetylphenylhydrazin

Brachte ich äquimolare Anteile Chloressigsäurechlorid (3) und Phenylhydrazin (55) zur exothermen Reaktion, so bildete sich nicht das Monoacylhydrazin, sondern es entstand neben Phenylhydrazin-hydrochlorid (56) das N_1,N_2-Bis-chloracetyl-phenylhydrazin (57).



3 55



57 56 3

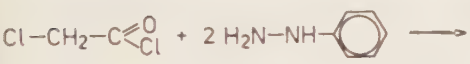
Wie konnte es zur glatten Diacylierung des Phenylhydrazins unter den gegebenen Reaktionsbedingungen kommen? Beim Eintropfen des Hydrazins 55 in eine Vorlage von Chloressigsäure-

chlorid (3) sollte zunächst das Chloressigsäure-N_2-phenylhydrazid (58) gebildet werden. Dieses ist durch die negativen I- und M-Effekte der Carbonylgruppe und den negativen I- und positiven M-Effekt des Phenylrestes in seiner Basizität stark gemindert, zumal sich der positive M-Effekt wegen der Oktettregel nicht auswirken kann. Die Acetylkomponente liegt in einem hohen Überschuß vor. Weiter zutropfendes Phenylhydrazin besitzt ausgeprägtere basische Eigenschaft als das gebildete Hydrazid, tritt dementsprechend als Protonenfänger auf und wird für eine Reaktion im Sinne der Acylierung desaktiviert. Der Überschuß an Säurechlorid kann nicht abgebaut werden, so daß das Monoacylprodukt nochmals acyliert wird. Dementsprechend wird nur ein Teil des Säurechlorids umgesetzt. Das Rohprodukt von 57 war stark mit Chloressigsäurechlorid verunreinigt.

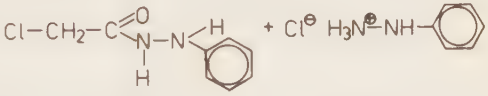
Daß es sich hierbei nicht um das N_1,N_2-Diacylprodukt handelt, beweisen die Kernresonanzspektren. ^{1}H-NMR-spektroskopisch sind zwei Singuletts für Methylen- und Phenylprotonen, sowie das breite Aminprotonensignal im richtigen Flächenverhältnis von 4:5:1 zu erkennen. Das symmetrische Diacylhydrazin sollte aufgrund der unterschiedlichen chemischen Umgebung drei Singuletts für Methylen- und Phenylprotonen anzeigen. Ebenso müßten ^{13}C-NMR-spektroskopisch 8 Signale für zwei sp_3- und sechs sp_2-hybridisierte Kohlenstoffatome in Resonanz treten. Tatsächlich weist das Spektrum sechs Signale für ein sp_3- und fünf sp_2-Kohlenstoffatome auf, die sich wegen der Existenz von E- und Z-Isomer verdoppeln.

6.2.2. Chloressigsäure-N_2-phenylhydrazid

Um zum Chloressigsäure-N_2-phenylhydrazid (58) zu gelangen, mußte ich die doppelte Menge an Phenylhydrazin einsetzen.



3 55



58 56

Nach Beendigung der Umsetzung wurde das ausgefallene Hydrochlorid (56) abgetrennt und das eingeengte Reaktionsprodukt aus Ligroin umkristallisiert.

6.2.3. Thiocyanatoessigsäure-N_2-phenylhydrazid

Mit Kaliumrhodanid ließ sich 58 unter Erwärmung glatt zum Thiocyanatoessigsäure-N_2-phenylhydrazid (59) substituieren.

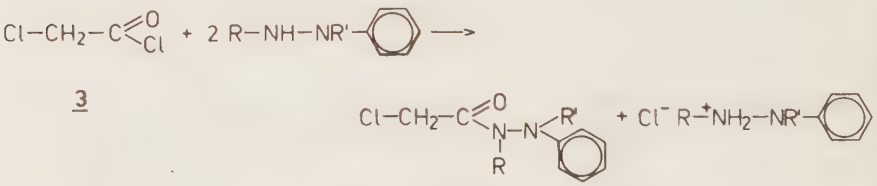
58 59

Das Chlorid wurde bereits von GATTERMANN [37], das Thiocyanat von POHLOUDEK-FABRINI [38] synthetisiert.

Eine Umlagerung in das isomere Senföl war nicht möglich. Ich erhielt entweder das Thiocyanat 59 oder isolierte Zersetzungsprodukte. Auch ein Ringschluß wurde nicht beobachtet. Offensichtlich stehen die freien Elektronenpaare der Hydrazidstickstoffatome wegen der bereits erörterten Substituenteneinflüsse zu einen nucleophilen Angriff am Senfölkohlenstoffatom nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung.

6.2.4. Thiocyanatoessigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid und Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid

Chloressigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid (60) wurde von BAUER [39], Chloressigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid (61) von STENSRUD [40] durch Umsetzung des Säurechlorids mit dem entsprechenden Hydrazin dargestellt. Ersteres besitzt analgetische Eigenschaft, das andere wurde auf seine biologische Aktivität hin untersucht.



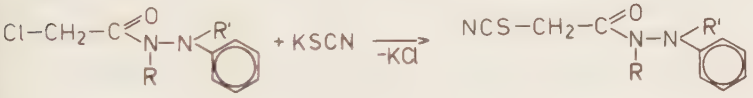
3

60/61

60) R = ⬡ , R' = H; Schmp.: 157 °C (Ligroin)

61) R = H, R' = ⬡ ; Schmp.: 154 °C (Ligroin)

Beide konnte ich mit Kaliumrhodanid in Thiocyanatoessigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid (62) und Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid (63) überführen.



60/61 62/63

62) R = ⬡ , R' = H; Schmp.: 58 °C (Chloroform/n-Hexan)

63) R = H, R' = ⬡ ; Schmp.: 124 °C (Chloroform/n-Hexan)

Bewerkenswert ist der relativ niedrige Schmelzpunkt von 62.

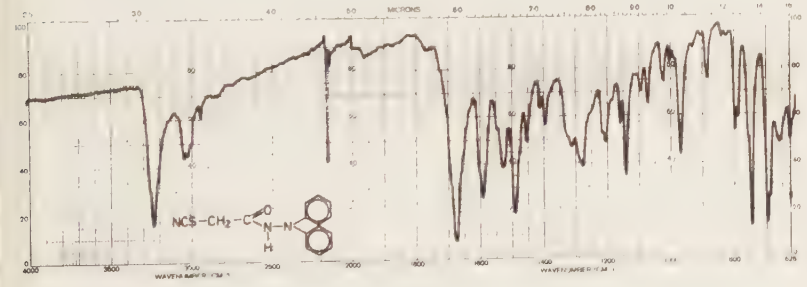
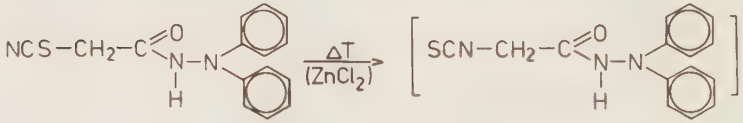


Abb. 18 : IR-Spektrum von Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid (KBr)

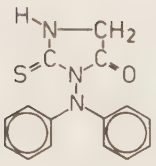
Die Umlagerung von 62 in das Senföl gelang ebensowenig, wie ein Ringschluß festzustellen war. Ähnlich dem Phenylhydrazid 59 kam es zur Zersetzung. Bei der chromatographischen Aufarbeitung gewann ich Hydrazobenzol zurück.

6.2.5. 3-Diphenylamino-2-thiohydantoin

Ein positives Ergebnis zeigten hingegen die Umlagerungsversuche durch Erhitzen von 63, gelöst in Acetonitril und unter Zinkchloridkatalyse. Säulenchromatographisch konnte das 3-Diphenylamino-2-thiohydantoin (65) gewonnen werden. Das setzt die Bildung des Isothiocyanats 64 voraus, welches aber nicht nachgewiesen werden konnte. Es mußte spontan zum Thiohydantoin cyclisiert haben.



63 64



65

Es ist bemerkenswert, daß es nicht möglich war, das Thiocyanatoessigsäure-N_2-phenylhydrazid zum Ringschluß zu bringen. Beim Thiocyanatoessigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid (62) mögen neben den Substituenteneffekten auch sterische Hinderungen eine Rolle gespielt haben. Denn hier trägt im Gegensatz zu 63 das nucleophil angreifende Hydrazidstickstoffatom einen Phenylrest.

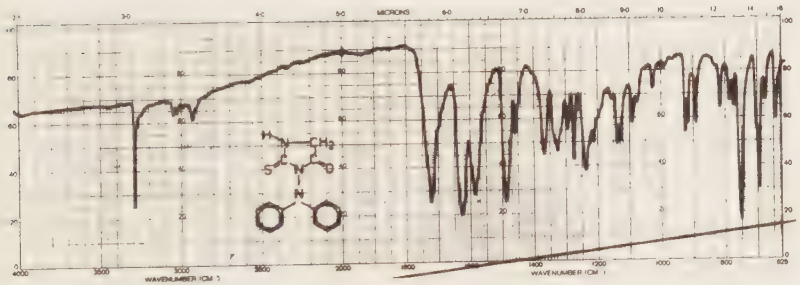
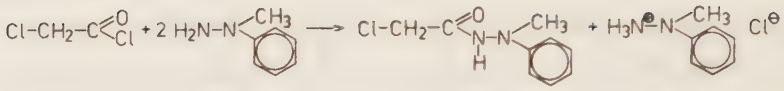


Abb. 19 : IR-Spektrum von 3-Diphenylamino-2-thiohydantoin (KBr)

6.3. Alkyl-aryl-hydrazine

6.3.1. Chloressigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid

Bereits 1915 berichtete FLOMPERS [41] über die Umsetzung von Chloressigsäurechlorid (3) mit N-Methyl-N-phenyl-hydrazin (66) zum Chloressigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid (67).



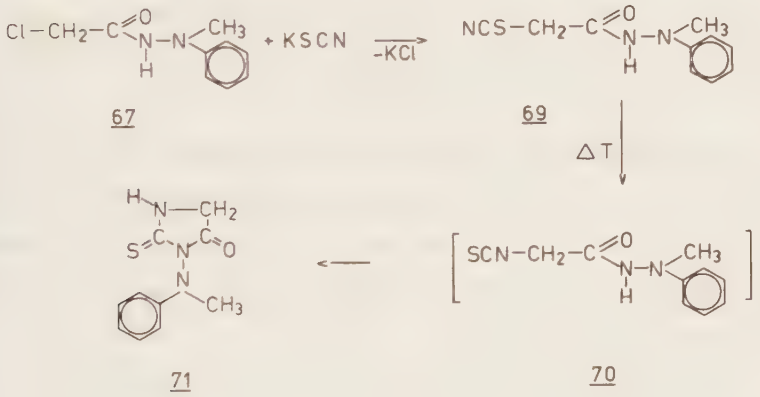
3 66 67 68

Beim Nacharbeiten stellte ich fest, daß das Hydrazid 67 auch bei einem Überschuß an Hydrazin im Reaktionsgemisch freiwerdende Protonen band. So ließen sich Hydrazid, Hydrazid-hydrochlorid, Hydrazin und Hydrazin-hydrochlorid nebeneinander isolieren. Setzte ich äquimolare Mengen ein, so wurde ein Teil der Acetylkomponente nicht umgesetzt. Zur höchsten Ausbeute gelangte ich unter Verwendung von 1 Mol Säurechlorid und 1,5 Molen Hydrazin. Die Anlagerung von freiwerdendem Chlorwasserstoff an das Hydrazid 67, läßt dessen erhöhte Basizität gegenüber den reinen Chloressigsäurephenylhydraziden erkennen. Der negative I-Effekt des Phenylrestes und der positive I-Effekt des Methylsubstituenten am gleichen Hydrazidstickstoffatom müssen sich gegenseitig derart beeinflussen, daß der negative I-Effekt zumindest ausgeglichen wird.

6.3.2. 3-Methyl-phenylamino-2-thiohydantoin

Die Base 67, in Acetonitril gelöst und unter Sieden mit Kaliumrhodanid erhitzt, ergab eine gelbliche, zäh-viskose Flüssigkeit, die, mit Ligroin überschichtet, durchkristallisierte. Aus Chloroform umkristallisiert schmolzen die gelblichen Kristalle bei 163 °C unter Zersetzung.

Im IR-Spektrum fehlen Rhodanid- und Senfölbande. Sein Gesamtbild gleicht dem der übrigen erhaltenen Thiohydantoine. Da der Ringschluß zum 3-Methyl-phenylamino-2-thiohydantoin (71) nur über einen Angriff des N_1-Hydrazidstickstoffatoms erfolgt sein kann, sind sterische Hinderungen des N_2-Phenylsubstituenten zu vernachlässigen.



67 69 71 70

6.3.3. Thiocyanatoessigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid

Das offenkettige Thiocyanatoessigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid (69) gewann ich auf gleichem Wege, jedoch bei 0 °C und 24stündiger Reaktionszeit, in guter Ausbeute. Schon die Umsetzung bei Raumtemperatur reduzierte die Ausbeute an Isothiocyanat auf etwa 10 %. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 78 °C.

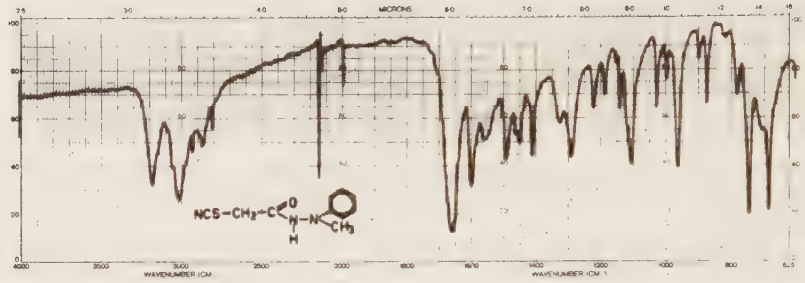
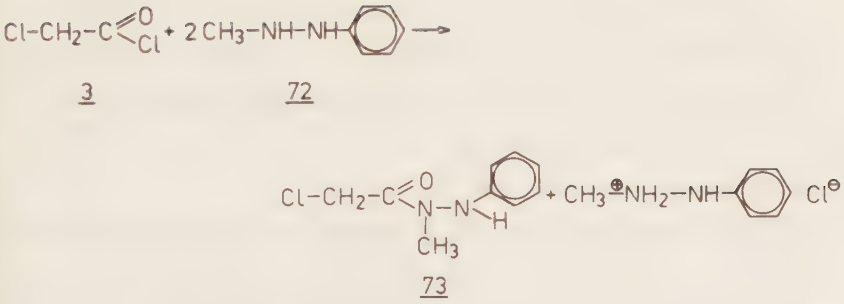


Abb. 20 : IR-Spektrum von Thiocyanatoessigsäure-N_2-methyl-N_2-phenyl-hydrazid (KBr)

Die Rhodanogruppe absorbiert im IR-Spektrum als scharfe Bande bei 2150 cm^{-1}. ^{1}H-NMR-spektroskopisch erfährt das Signal für die Methylengruppe gegenüber dem Fünfring die bereits beobachtete Verschiebung zu höherem Feld. Das Senföl 70 konnte nicht nachgewiesen werden.

6.3.4. Chloressigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid

Durch Reduktion von Formaldehydphenylhydrazon mit Lithiumaluminiumhydrid ist N_1-Methyl-N_2-phenylhydrazin (72) leicht zugänglich [42]. Setzte ich dieses mit Chloressigsäurechlorid (3) um, so erhielt ich farblose Kristalle von Chloressigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid (73).

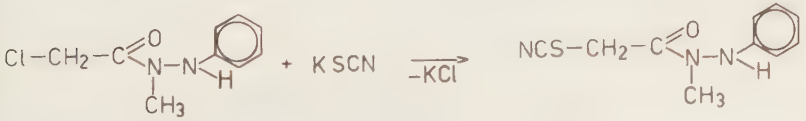


3 72 73

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt zwei Singuletts; für die Methylgruppe bei 3,20 ppm und die Methylengruppe bei 4,43 ppm im richtigen Flächenverhältnis von 3:2. Die Phenylprotonen und das N-H-Proton treten in einem Multiplett um 7,08 ppm mit einem Flächeninhalt, der sechs Protonen entspricht, in Resonanz.

6.3.5. Thiocyanatoessigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid

Das Halogen von 73 ließ sich mittels Kaliumrhodanid in bekannter Weise nucleophil zum Thiocyanatoessigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid (74) substituieren, was IR-spektroskopisch durch die scharfe Absorption bei 2150 cm^{-1} eindeutig belegt ist.



73 74

Auch 74 konnte weder in das Senföl umgelagert, noch zum Triazin cyclisiert werden. Wieder trat Zersetzung ein.

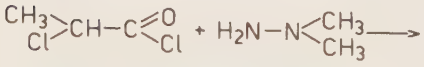
Es fällt auf, daß alle Versuche der Isomerisierung von Thiocyanato-N_2-monophenylhydraziden zur Zersetzung der Ausgangssubstanz führten.

Hiermit finden die Umlagerungs- und Cyclisierungsversuche von Hydraziden der Thiocyanatoessigsäure ein Ende. Desweiteren soll untersucht werden, wie sich die entsprechenden Derivate ausgewählter, höherer Carbonsäuren unter ähnlichen Bedingungen verhalten.

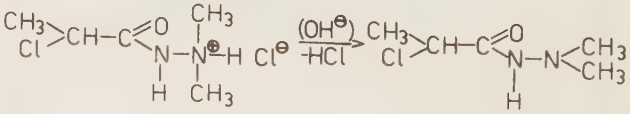
7. N_2,N_2-Dimethylhydrazide höherer Thiocyanatocarbonsäuren

7.1. 2-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid

2-Chlorpropionsäurechlorid (75) setzte sich mit unsymmetrischem Dimethylhydrazin (4) in einer exothermen Reaktion zum Hydrazid-hydrochlorid 76 um. Hieraus ließ sich die Base 77 ohne Schwierigkeiten isolieren. Die farblosen Kristalle von 2-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (77) schmolzen bei 113 °C.



75 4

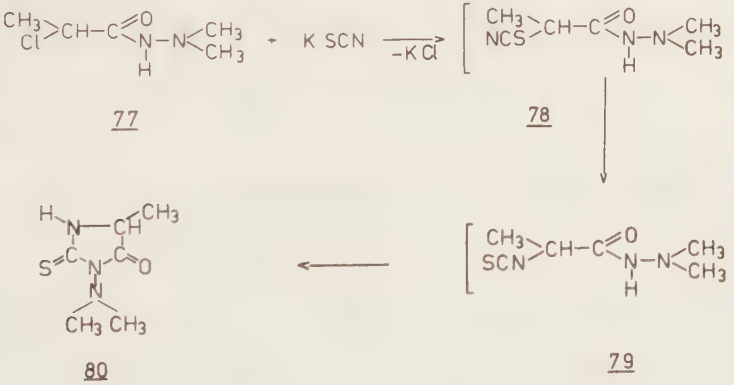


76 77

Auch hier liegt eine temperatur- und lösungsmittelabhängige Isomerisierung in E- und Z-Form vor. Die Protonensignale des ^{1}H-NMR-Spektrums spalten dementsprechend auf.

7.2. 3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin

Die Umsetzung von 77 mit Kaliumrhodanid führte in guter Ausbeute sofort zum in 5-Stellung methylierten 2-Thiohydantoin 80.



77 78 79 80

So zeigt das IR-Spektrum der aus Aceton umzukristallisierenden farblosen Kristalle weder Rhodanid- noch Senfölbande. Vielmehr ist es in seinem gesamten Erscheinungsbild dem in 5-Stellung unsubstituierten Thiohydantoin 11 vergleichbar.

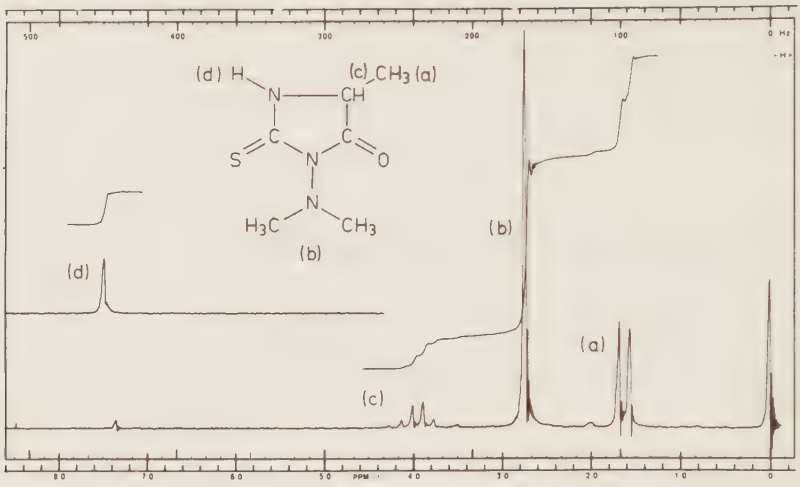


Abb. 21 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin in $CDCl_3$

Die C-Methylgruppe tritt im ^{1}H-NMR-Spektrum bei 1,61 ppm als Dublett (J = 7 Hz), die beiden chemisch äquivalenten N-Methylgruppen bei 2,73 ppm als Singulett, das Proton in 5-Stellung gequartelt bei 3,93 ppm (J = 7 Hz) und das N-H-Proton um 11,48 ppm in Resonanz. Auch diese Werte sind denen des in 5-Stellung unsubstituierten Thiohydantoins 11 vergleichbar.

Der Fünfring erscheint thermodynamisch äußerst günstig, denn es gelang nicht, das offenkettige Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (78) zu isolieren. Auch das Senföl 79 war nicht nachzuweisen. So erbrachte die Umsetzung bei Raumtemperatur, wenn auch wesentlich langsamer, allein das Thiohydantoin, wogegen bei 0 °C keine Reaktion mehr festzustellen war.

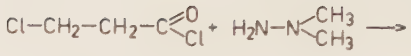
7.3. ß-Elimination von Chlorwasserstoff aus 83

Im Gegensatz zur Methylierung in 5-Stellung bei Verwendung des 2-Chlorpropionsäurechlorids (75) ist beim Einsatz von 3-Chlorpropionsäurechlorid (81) unter der Voraussetzung eines Ringschlusses des betreffenden Isothiocyanats 86 ein Derivat des 1,3-Diazins (87) denkbar.

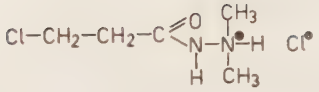
Zunächst setzte ich 81 mit 4 zum 3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid-hydrochlorid (82) um. Nach dem Behandeln einer wäßrigen Lösung des Salzes 82 mit Natriumcarbonat wurde aber nicht die Base 83 isoliert.

Dieses beweist das ^{1}H-NMR-Spektrum der farblosen bei 91 °C schmelzenden Kristalle. Statt der erwarteten beiden Tripletts für Protonen zweier benachbarter Methylengruppen um 4 ppm weist es um 6 ppm ein breites Multiplett auf. Sein Flächeninhalt deutet auf drei Protonen und seine Tieffeldlage auf ein ungesättigtes System hin. Elementaranalyse und IR-Spektrum zeigen ferner, daß die Substanz kein organisch gebundenes Chlor besitzt.

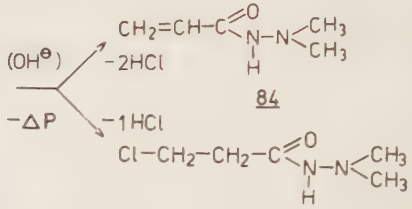
Unter der Einwirkung der starken Base $OH^{\ominus}$ kommt es zu einer ß-Eliminierung. Aufgrund der in ß-Stellung zum Reaktionszentrum vorhandenen negativen I- und M-Effekte der Carbonylgruppe kann ein in α-Stellung befindliches Proton leicht abgespalten werden. ß-Halogencarbonylverbindungen reagieren deshalb mit nucleophilen Reagentien in einer bimolekularen Elimination, welche höchstwahrscheinlich über ein Carbanion verläuft [43].



81 4



82



84

83

Eliminierungsprodukt war das Acrylsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (84), welches wiederum als E- und Z-Isomer vorlag. Das Multiplett um 6 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum ist somit als Signal für zwei Tripletts und zwei Dubletts zu deuten, welches mit seiner Lage den ermittelten Werten für Verbindungen vom Typ -C=CH-CO- (5,8 - 6,7 ppm) [44] entspricht.

Die Acrylsäurehydrazide werden allgemein durch direkte Umsetzung von Säure, Ester oder Säurechlorid [45] mit Hydrazin synthetisiert. Acrylsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (84) findet bei der Quervernetzung von Textilien industrielle Anwendung [46]. Mangels ß-ständigen, substituierbaren Restes war es meiner Aufgabenstellung nicht mehr dienlich.

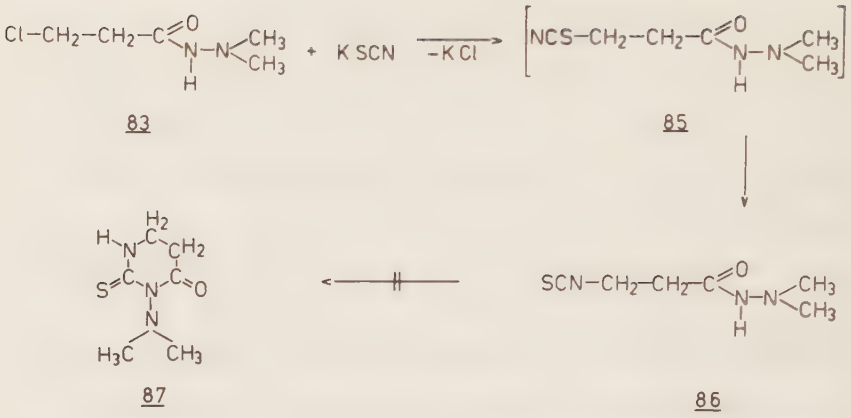
7.4. 3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid

So versuchte ich durch schonenden Entzug des am N_2-Hydrazidstickstoff gebundenen Chlorwasserstoffs die anschließende Elimination eines weiteren Moleküls Chlorwasserstoff zu verhindern.

Das 3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid-hydrochlorid (82) roch auch nach dem Umkristallisieren aus Ethanol/Ether nach Chlorwasserstoff. Das deutete darauf hin, daß dieser nicht sehr stark an die Base gebunden sein konnte. Es sollte also möglich sein, ein Molekül Chlorwasserstoff im Feinvakuum abzuziehen, ohne daß eine weitere Elimination folgte. So erhielt ich tatsächlich in guter Ausbeute, aus Chloroform umzukristallisierende, farblose Kristalle von 83. ^{1}H-NMR-spektroskopisch treten die beiden Methylengruppen, jeweils zum Triplett aufgespalten, bei 3,17 ppm und 4,30 ppm ohne Hinweis auf E- und Z-Isomer in Resonanz.

7.5. 3-Isothiocyanatopropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid

Die Umsetzung von 83 mit Kaliumrhodanid führt direkt zum 3-Isothiocyanatopropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (86), welches im IR-Spektrum bei 2060 cm^{-1} die starke und breite Senfölbande anzeigt. In diesem Fall ist das Senföl die thermodynamisch stabilere Form. Weder konnte das Thiocyanat 85 isoliert werden, noch war eine Cyclisierung zu erreichen.



83 85 87 86

Der Einsatz anderer und auch höher siedender Lösungsmittel als Acetonitril, sowie die Katalyse mit Zinkchlorid führten zum Senföl 86 oder zu Verharzungsprodukten. Eine Ringerweiterung zum 1,3-Diazin 87 durch den Einsatz von Derivaten der Propionsäure stößt somit auf Schwierigkeiten.

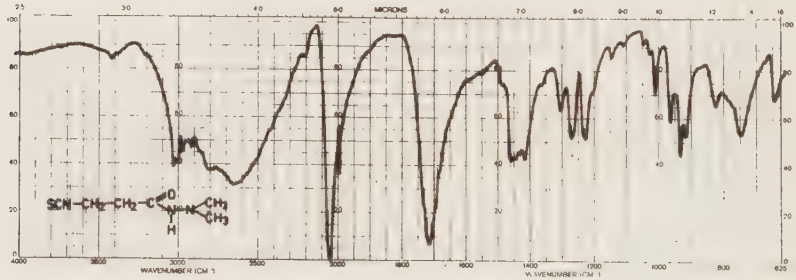
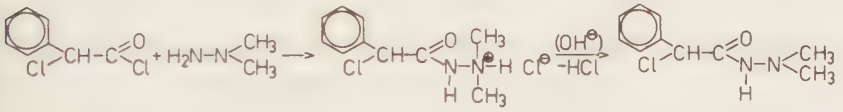


Abb. 22 : IR-Spektrum von Isothiocyanatopropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (KBr)

7.6. 2-Chlor-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid

2-Chlor-2-phenylessigsäurechlorid (88) setzte ich mit 4 zum Carbonsäurehydrazid-hydrochlorid 89 um, dessen wäßrige Lösung nach Zugabe von Alkali die Base, das 2-Chlor-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (90), in guter Ausbeute freisetzte.



88 4 89 90

7.7. 2-Isothiocyanato-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid

Die nucleophile Substitution des Halogens von 90 mit Kaliumrhodanid lieferte wiederum sofort das Senföl. Aus Ether/Petrolether umkristallisiert erhielt ich farblose Kristalle, die analysenrein bei 184 °C unter Zersetzung schmolzen.

2-Isothiocyanato-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (91) absorbiert IR-spektroskopisch bei 2070 cm^{-1} mit einer eindeutig starken und breiten Senfölbande. Die ebenfalls starke Carbonylabsorption bei 1735 cm^{-1} wird der tertiären Säureamidstruktur des Moleküls gerecht.

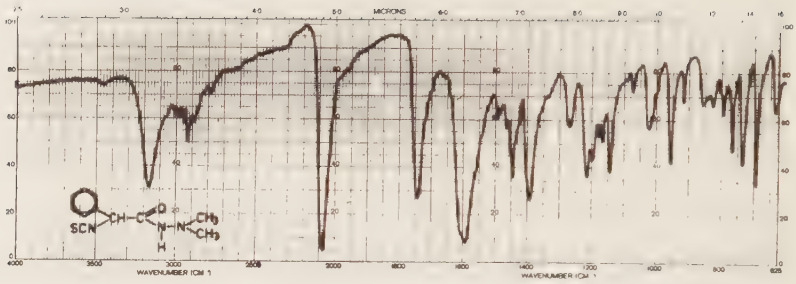
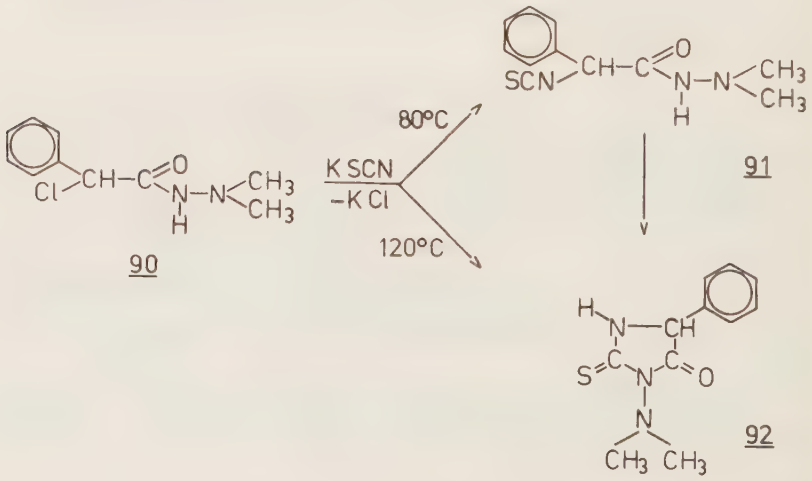


Abb. 23 : IR-Spektrum von 2-Isothiocyanato-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (KBr)

Im ^{1}H-NMR-Spektrum treten die Protonen bei 3,20 ppm, 5,45 ppm, 7,40 ppm und um 8,8 ppm im Flächenverhältnis 6:1:5:1 in Resonanz.



7.8. 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin

Den Ringschluß zum 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (92) erreichte ich auf thermischem Wege. Es fiel aus der übersättigten Ligroinlösung in feinen, farblosen Kristallen aus. Da mit der Cyclisierung keine weitere Stabilisierung des Moleküls verbunden zu sein schien, wurden Senföl und Thiohydantoin nebeneinander isoliert. Das IR-Spektrum der Verbindung 92 gleicht in seinem Gesamterscheinungsbild wiederum denen der schon beschriebenen Thiohydantoine.

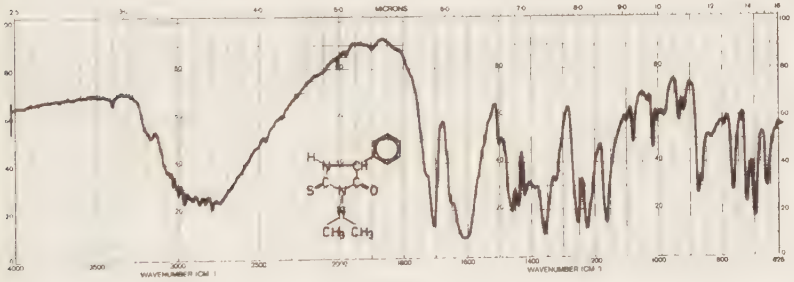


Abb. 24 : IR-Spektrum von 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (KBr)

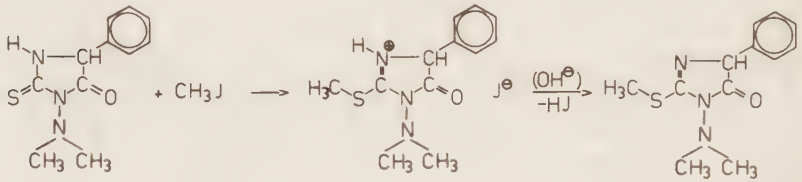
Ebenso ist die Tieffeldverschiebung des N-H-Protons von 8,8 ppm nach 12,41 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum für das Thiohydantoin mit Thioamidstruktur charakteristisch.

3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (92), 3-Dimethyl-5-methyl-2-thiohydantoin (80) und 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (11) befinden sich zur Zeit in der Untersuchung auf ihre biologische Wirksamkeit.

8. S-Methylierung der 2-Thiohydantoine 11, 80 und 92

8.1. Methyljodid

Die Thiocarbonylfunktion der synthetisierten Thiohydantoine sollte leicht zu methylieren sein und zu Imidazolinonen führen. Tatsächlich fielen aus der Lösung von 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (92) in Methyljodid (93) nach kurzem Sieden gelbe Kristalle von 1-Dimethylamino-2-methylthio-4-phenyl-2-imidazolin-5-on-hydrojodid (94) aus. Aus der wäßrigen Lösung des Salzes 94 wurde nach Behandeln mit Natriumhydrogencarbonat die Base 95 extrahiert.



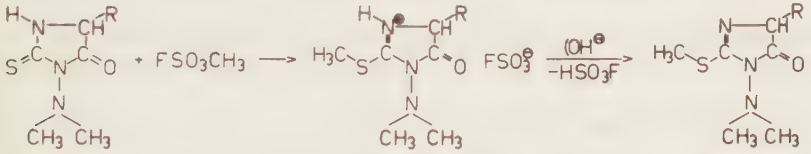
92 93 94 95

8.2. Methylfluorosulfonat

Bei den 2-Thiohydantoinen 11 und 80 versagte jedoch diese Methode der S-Methylierung. Als geeignetes Methylierungsmittel erwies sich das Methylfluorosulfonat (96). So wurden in guten Ausbeuten die Hydrofluorosulfonate der be-

treffenden Imidazolinone erhalten. Diese konnten nach Freisetzen der Base und Säulenchromatographie durch Destillation oder Umkristallisation rein isoliert werden.

1-Dimethylamino-2-methylthio-2-imidazolin-5-on (97) ist eine farblose, zäh-viskose Flüssigkeit, 1-Dimethylamino-2-methylthio-4-methyl-2-imidazolin-5-on (98) bildet farblose Kristalle. Auch die Ausbeute bei der Darstellung von 95 wurde mit dieser Methode wesentlich verbessert.



11/80/92 96 95/97/98

97) R = H ; Sdp.: 55 °C / 0,15 T

98) R = CH_3 ; Schmp.: 46 °C (Ligroin)

95) R = ⬡ ; Schmp.: 81 °C (Petrolether)

^{1}H-NMR-spektroskopisch tritt gegenüber der Ausgangsverbindung ein Singulett für die zusätzliche Methylgruppe um 3 ppm in Erscheinung.

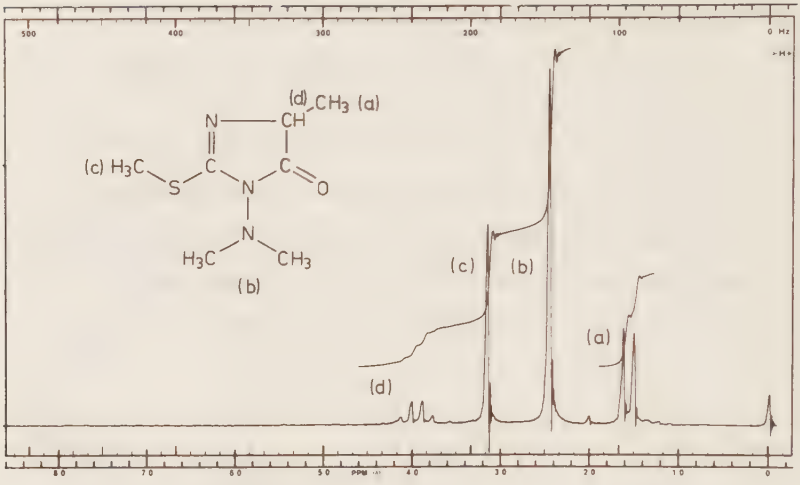


Abb. 25 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 1-Dimethylamino-2-methylthio-4-methyl-2-imidazolin-5-on in $CDCl_3$

Mit diesem Ergebnis war eine Reihe neuartiger Imidazolinone dargestellt. Zum anderen beweist die S-Methylierung nochmals die Struktur der eingesetzten 2-Thiohydantoine.

Zusammenfassung

Ausgehend von der nucleophilen Substitution des Halogens im Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (6) durch das Rhodanidanion wurde bei dessen in der Kälte entstandenen Substitutionsprodukt, dem Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (7), eine in der Hitze eintretende Cyclisierung zum 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (11) festgestellt.

Die Darstellung des Thiocyanatoessigsäure-trimethylhydrazids (14) und dessen Isomer, des Isothiocyanatoessigsäure-trimethylhydrazids (15), wies darauf hin, daß dem Ringschluß eine Isomerisierung in das Senföl vorausgegangen war, und daß das ringschließende, nucleophil angreifende Hydrazidstickstoffatom ein Wasserstoffatom abgegeben haben mußte.

Hydrazin, Methylhydrazin und symmetrisches Dimethylhydrazin reagierten mit Chloressigsäurechlorid nicht zum Monoacylhydrazin. Um zum Cyclisierungsprodukt zu gelangen, wurden diese mit Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester umgesetzt. Infolge der größeren Nucleophilie des N_2-Hydrazidstickstoffatoms bildeten sie 1,2,4-Triazine. Das 3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin (47) und das 1,2-Dimethyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin (54) waren nur in Form des Monohydrochlorids als kristalline Salze beständig. 1-Methyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin (50) wurde als Base isoliert.

Die analogen Chloressigsäurephenylhydrazide hatten keinen basischen Charakter, weswegen zu ihrer Darstellung von einem Mol Säurechlorid und zwei Molen Hydrazin ausgegangen werden

mußte. Das Thiocyanatoessigsäure-N_2-phenylhydrazid (59) und alle anderen Thiocyanatoessigsäurephenylhydrazide, deren zum Ringschluß bestimmtes Hydrazidstickstoffatom eine Phenylgruppe trägt, konnten weder isomerisiert noch cyclisiert werden. Hingegen waren 3-Methyl-phenylamino-2-thiohydantoin (71) und 3-Diphenylamino-2-thiohydantoin (65) darzustellen.

Der Einsatz von 2-Chlorpropionsäure und 2-Chlor-2-phenylessigsäure führte unter Ringschluß zu den in 5-Stellung substituierten Hydantoinen 3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin (80) und 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (92). Eine Ringerweiterung zum 1,3-Diazin durch Cyclisierung von 3-Isothiocyanatopropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (86) war nicht zu erreichen.

3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (83) spaltete im alkalischem Milieu unter ß-Elimination von Chlorwasserstoff zum entsprechenden Acrylsäurederivat.

Die S-Methylierung der Thiohydantoine 11, 80 und 92 lieferte das bisher nicht beschriebene 1-Dimethylamino-2-methylthio-2-imidazolin-5-on (97) bzw. dessen 4-Methyl- (98) und 4-Phenylderivat (95).

Praktischer Teil

Allgemeine Bemerkungen

Fast alle nachstehend beschriebenen Versuche mußten unter Ausschluß von Feuchtigkeit durchgeführt werden. Dazu wurden die Apparaturen durch mehrmaliges Evakuieren, Abflammen und Durchleiten von getrocknetem Stickstoff von der anhaftenden Restfeuchte befreit. Beim Ab- und Trockensaugen waren hinter die Wasserstrahlpumpe Trockentürme mit Calciumchlorid und Phosphorpentoxid geschaltet, über die auch der in die Apparaturen eintretende Stickstoff geleitet wurde.

Die zur Verwendung gelangten Lösungsmittel wurden auf üblichen Wegen gereinigt und getrocknet.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät bestimmt.

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer 257 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Es werden jeweils die charakteristischen Banden in der Einheit cm^{-1} angegeben. Ihre Intensitäten werden durch die Abkürzungen s (strong), m (middle) und w (weak) ausgedrückt.

Für die Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren standen die Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60-A der Fa. Varian zur Verfügung. Die Meßtemperatur betrug 40 ^{o}C. Die Verschiebungswerte in ppm beziehen sich auf die δ-Skala und wurden mit TMS als innerem Standard gemessen. Folgende Abkürzungen werden verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett und mc = bei...zentriertes Multiplett. Bei Multipletts wird die Lage des Mittelpunktes angegeben.

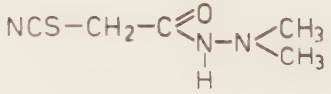
Das ^{13}C-NMR-Spektrum wurde mit dem Spektrometer Varian XL 100 bei einer Meßtemperatur von 40 °C aufgezeichnet. Als innerer Standard diente das Lösungsmittelsignal von $(CD_3)_2SO$. Die Verschiebungswerte sind in ppm (δ-Skala) angegeben. Es werden die oben genannten Abkürzungen verwendet.

Das ^{15}N-NMR-Spektrum wurde mit dem Spektrometer Jeol JNM-FX-100 mit Multikernsonde bei Raumtemperatur aufgenommen. Als externer Standard wurde Ammoniumnitrat verwandt, wobei die chemische Verschiebung des Nitratanions 0 ppm und die des Ammoniumkations -353 ppm beträgt. Die Verschiebungswerte sind in ppm angegeben.

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät Varian MAT 111 bei 80 eV durchgeführt.

Bei den Elementaranalysen wurden die Stickstoffwerte mit dem CHN-Analyser 185 der Fa. Hewlett-Packard und die Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte mit dem CH-Analysator nach F. Salzer CWH erhalten. Chlor wurde nach der Schöniger-Methode mit 0,02 N-Silbernitrat potentiometrisch titriert. Ebenfalls nach Schöniger wurde der Schwefel durch Titration mit 0,02 M-Bariumperchlorat (Indikator: Thorin/Methylenblau) bestimmt.

Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (7)



In einem 250 ml Rundkolben mit Kühler, Trockenrohr und Magnetrührer werden 4,10 g (30 mmol) Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (6) in 150 ml gekühltem Acetonitril gelöst. In dieser Lösung suspendiert man 2,92 g (30 mmol) Kaliumrhodanid und beläßt die Mischung 24 Stunden lang unter ständigem Rühren bei 0 °C. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Den Rückstand nimmt man in Chloroform auf und schüttelt die Lösung mit Wasser mehrmals aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird die organische Phase wiederum eingeengt. Der verbleibende zähflüssige, rötliche Rückstand kann aus Ether umkristallisiert werden.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 4,01 g (84 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 72 °C

Analyse : ($C_5H_9N_3OS$) MG: 159,21

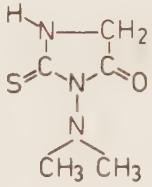
Ber.: 37,72 % C 5,70 % H 26,39 % N 20,14 % S

Gef.: 37,79 % C 5,57 % H 26,35 % N 20,43 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,58 (s, $N(CH_3)_2$); 4,05 (s, CH_2); 7,00 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3300 (w, NH); 3175 (m, NH); 2780 (m, N-CH_3); 2155 (s, -SCN); 1675 (s, Amid I)

3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (11)



In einem 250 ml Rundkolben mit Kühler und Trockenrohr werden 4,10 g (30 mmol) Chloressigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (6) in 150 ml Acetonitril gelöst. In dieser Lösung suspendiert man 2,92 g (30 mmol) Kaliumrhodanid und erhitzt die Mischung 6 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden. Nach Abkühlen des Ansatzes wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Den Rückstand nimmt man in Methylenchlorid auf und schüttelt die Lösung mehrmals mit Wasser aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird die organische Phase wiederum eingeengt. Der verbleibende rotbraune, kristalline Rückstand ist aus Aceton umzukristallisieren.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 3,20 g (67 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 198 - 201 °C (Zers.)

Analyse : ($C_5H_9N_3OS$) MG: 159,21

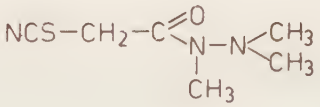
Ber.:	37,72 % C	5,70 % H	26,39 % N	20,14 % S
Gef.:	37,84 % C	5,48 % H	26,64 % N	20,09 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,73 (s, $N(CH_3)_2$); 3,70 (s, CH_2);
11,76 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3370 (w, NH); 3260 (w, NH); 2780 (s, $N-CH_3$); 1765 (m, CO); 1460 (Thioamid II)

^{13}C-NMR ($(CD_3)_2SO$): 34,88 (C-5); t, ^1J = 146 Hz
47,02 ($N(CH_3)_2$); q, ^1J = 135 Hz; q, ^3J = 5 Hz
173,88 (C-4); t, ^2J = 2,3 Hz
181,06 (C-2); t, ^3J = 5,4 Hz

Thiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid (14)



In einem 250 ml Rundkolben mit Kühler und Trockenrohr werden 4,52 g (30 mmol) Chloressigsäuretrimethylhydrazid (13) in 150 ml Acetonitril gelöst. In dieser Lösung suspendiert man 2,92 g (30 mmol) Kaliumrhodanid und erhitzt die Mischung 12 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Den Rückstand nimmt man in Methylenchlorid auf und schüttelt die Lösung mehrmals mit Wasser aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird die organische Phase wiederum eingeengt und die verbleibende gelbliche, kristalline Masse aus Ligroin umkristallisiert.

Farblose Kristallplättchen

Ausbeute : 3,74 g (72 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 61 °C

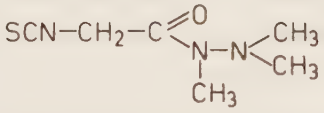
Analyse : ($C_6H_{11}N_3OS$) MG: 173,24

Ber.:	41,60 % C	6,40 % H	24,26 % N	18,51 % S
Gef.:	41,83 % C	6,59 % H	24,45 % N	18,53 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,55 (s, $N(CH_3)_2$); 2,92 (s, $N\text{-}CH_3$); 4,22 (s, CH_2)

IR (KBr-Preßling): 2795 (w, $N\text{-}CH_3$); 2150 (s, -SCN); 1640 (s, Amid-CO)

Isothiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid (15)



Die Darstellung verläuft analog (14), jedoch erhitzt man 60 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden. Das rötlich-braune Rohprodukt, ein Gemisch aus Rhodanid und Senföl (ca. 2:3), wird säulenchromatographisch über Kieselgel 60 gereinigt. Als Fließmittel dient eine Mischung von Methylenchlorid und Essigester im Volumenverhältnis 90/10. Es wird aus Ligroin umkristallisiert.

Farblose Kristallnadeln

Ausbeute : 1,61 g (31 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 91 °C

Analyse : ($C_6H_{11}N_3OS$) MG: 173,24

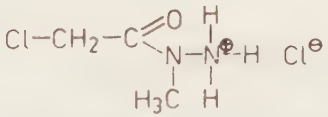
Ber.: 41,60 % C 6,40 % H 24,26 % N 18,51 % S

Gef.: 41,82 % C 6,44 % H 24,49 % N 18,19 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,50 (s, $N(CH_3)_2$); 2,92 (s, $N-CH_3$);
4,48 (s, CH_2)

IR (KBr-Preßling): 3320 (w, NH); 2780 (m, $N-CH_3$);
2100 (s, -NCS); 1675 (s, Amid-CO)

Chloressigsäure-N_1-methylhydrazid-hydrochlorid (42)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr, Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührer werden 22,64 g (105 mmol) Chloressigsäure-4-nitrophenylester (38) in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren 4,61 g (100 mmol) in 20 ml Chloroform gelöstes Methylhydrazin (40) so, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten werden kann. Nach weiteren 10 Minuten Reaktionszeit wird der Ansatz mit 200 ml Ether verdünnt und eventuell

entstandenes Diacylhydrazin abfiltriert. Das Filtrat sättigt man wiederum unter Kühlung mit Chlorwasserstoff. Anschließend kann das ausgefallene Hydrochlorid abfiltriert und aus Ethanol/Ether umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 15,27 (96 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 126 °C (Subl.)

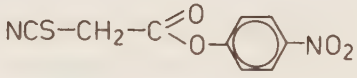
Analyse : ($C_3H_8Cl_2N_2O$) MG: 159,02

Ber.:	22,66 % C	5,07 % H	17,61 % N	44,59 % Cl
Gef.:	22,64 % C	4,93 % H	17,82 % N	43,91 % Cl

^{1}H-NMR (F_3CCOOD): 3,72 (s, N-CH_3); 4,38 (s, CH_2); 10,47 (s, NH)

IR (KBr-Preßling): 3335 (m, NH); 3170 (m, NH); 1670 (Amid-CO); 1490 (s, $NH_3^{\oplus}$)

Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester (43)



In einem Rundkolben mit Kühler und Trockenrohr werden 21,56 g (100 mmol) Chloressigsäure-4-nitrophenylester (38) in 150 ml Acetonitril gelöst. In dieser Lösung suspendiert man 9,72 g (100 mmol) Kaliumrhodanid und erhitzt die Mischung 2 Stunden

lang unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der rotbraune, kristalline Rückstand kann aus Ligroin umkristallisiert werden.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 22,60 g (95 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 65 °C (Lit.[31]: 96 - 97 °C)

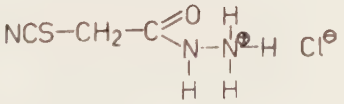
Analyse : ($C_9H_6N_2O_4S$) MG: 238,22

Ber.:	45,35 % C	2,53 % H	11,75 % N	13,45 % S
Gef.:	45,48 % C	2,30 % H	11,50 % N	13,49 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,02 (s, CH_2); 7,75 (m, C_6H_4)

IR (KBr-Preßling): 2165 (s, -SCN); 1765 (s, Ester-CO); 1620 (m, Ar-H); 1535 (m, N-O); 1345 (s, N-O); 865 (s, 1.4-disubst.Ar.); 845 (s, 1.4-disubst.Ar.)

Thiocyanatoessigsäurehydrazid-hydrochlorid (44)



In einem 50 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr, Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührer werden 2,50 g

(10,5 mmol) Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester (43) in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu der gekühlten Lösung tropft man unter Rühren 0,32 g (10 mmol) in 5 ml Chloroform gelöstes Hydrazin (39) so, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten werden kann. Nach 10 Minuten Reaktionszeit wird der Ansatz mit 20 ml Ether verdünnt, eventuell gebildetes Diacylhydrazin abfiltriert und die Lösung wiederum unter Kühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das ausgefallene Hydrochlorid filtriert man ab und kristallisiert es aus Acetonitril um.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 1,50 g (88 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 124 °C (Subl.)

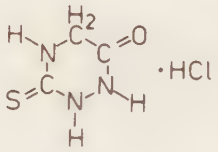
Analyse : $(C_3H_6ClN_3OS)$ MG: 167,62

Ber.:	21,50 % C	3,61 % H	25,07 % N	19,13 % S	21,15 % Cl
Gef.:	21,51 % C	3,56 % H	24,92 % N	19,04 % S	21,20 % Cl

^{1}H-NMR (CD_3OD): 4,00 (s, CH_2); 5,20 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3380 (m, NH); 3100 (s, $NH_3^{\oplus}$); 2160 (s, -SCN);
1690 (s, Amid I); 1560 (m, Amid II);
1500 (s, $NH_3^{\oplus}$)

3-Thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid (47)



Darstellung analog (44), jedoch Erwärmung auf 50 °C während einer Reaktionszeit von 30 Minuten. Das abfiltrierte Hydrochlorid wird aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 1,30 g (76 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 224 °C (Subl.)

Analyse : ($C_3H_6ClN_3OS$) MG: 167,62

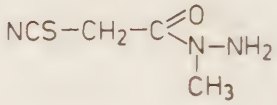
Ber.:	21,50 % C	3,61 % H	25,07 % N	19,13 % S	21,15 % Cl
Gef.:	21,51 % C	3,47 % H	24,99 % N	19,09 % S	21,53 % Cl

^{1}H-NMR (CD_3OD): 4,23 (s, CH_2); 4,78 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3260 (m, NH); 3130 (s, NH); 1755 (s, Amid I); 1490 (s, Thioamid II)

^{15}N-NMR (H_2O): -202,3 (s, NH); -255,7 (s, NH); -315,2 (s, NH)

Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazid (48)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr, Tropftrichter und Magnetrührer werden 5,00 g (21 mmol) Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester (43) in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren 0,92 g (20 mmol) Methylhydrazin (40), gelöst in 5 ml Chloroform. Hiernach wird der Ansatz 2 Stunden lang unter Rückfluß zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel verbleibt eine braune, zähflüssige Masse, die, mit wenig Ether überschichtet, unter Kühlung allmählich durchkristallisiert. Es wird aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 2,00 g (69 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 65 °C

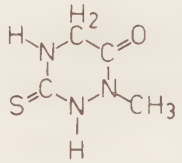
Analyse : ($C_4H_7N_3OS$) MG: 145,18

Ber.:	33,09 % C	4,85 % H	28,94 % N	22,08 % S
Gef.:	33,09 % C	4,86 % H	28,83 % N	21,86 % S

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2CO$): 3,17 (s, N-CH_3); 4,45 (s, CH_2); 4,73 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3320 (s, NH); 3210 (m, NH); 2150 (s, -SCN); 1660 (s, Amid-CO); 1615 (s, NH_2)

1-Methyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin (50)



In einem 250 ml Rundkolben werden 1,45 g (10 mmol) Thiocyanatoessigsäure-N_1-methylhydrazid (48) in 150 ml Acetonitril gelöst. In dieser Lösung suspendiert man 0,14 g (1 mmol) Zinkchlorid und erhitzt diese Mischung 6 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Erkalten wird der Ansatz filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Es bleibt eine gelbliche, kristalline Masse, die aus Aceton umzukristallisieren ist.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 0,83 g (57 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 209 °C (Subl.)

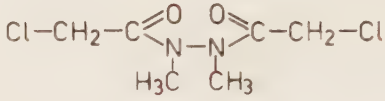
Analyse : ($C_4H_7N_3OS$) MG: 145,18

Ber.:	33,09 % C	4,85 % H	28,94 % N	22,08 % S
Gef.:	32,98 % C	4,63 % H	29,23 % N	21,97 % S

^{1}H-NMR (F_3CCOOD): 3,47 (s, N-CH_3); 3,85 (s, CH_2); 10,73 (s, NH)

IR (KBr-Preßling): 3350 (s, NH); 3295 (s, NH); 1600 (s, Amid-CO); 1550 (s, Thioamid II); 1245 (s, Thioamid I)

N_1,N_2-Bis-chloracetyldimethylhydrazin (53)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr, Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührer werden 11,29 g (100 mmol) Chloressigsäurechlorid (3) in 100 ml Chloroform gelöst und zu der Mischung unter Rühren tropfenweise 3,01 g (50 mmol) in 50 ml Chloroform gelöstes symmetrisches Dimethylhydrazin (51) so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten werden kann. Nach beendeter Zugabe verbleibt der Ansatz noch 12 Stunden lang unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur. Das ausgefallene Hydrochlorid wird anschließend abfiltriert, in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Natriumcarbonat neutralisiert und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Auszüge trocknet man mit Natriumsulfat und engt sie am Rotationsverdampfer ein. Es bleibt ein farbloser, kristalliner Rückstand, der aus Ligroin umzukristallisieren ist.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 7,70 g (72 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 118 °C

Analyse : ($C_6H_{10}Cl_2N_2O_2$) MG: 213,07

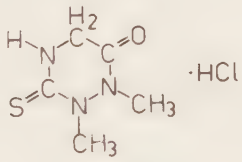
Ber.: 33,83 % C 4,73 % H 13,15 % N 33,28 % Cl

Gef.: 33,56 % C 4,47 % H 13,18 % N 32,64 % Cl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,22 (s, N-CH_3); 4,15 (s, CH_2)

IR (KBr-Preßling): 3350 (w, NH); 1685 (s, Amid-CO);
775 (s, C-Cl)

1,2-Dimethyl-3-thion-6-oxo-perhydro-1,2,4-triazin-hydrochlorid (54)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr, Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührer werden 2,50 g (10,5 mmol) Thiocyanatoessigsäure-4-nitrophenylester (43) in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren 0,60 g (10 mmol) in 10 ml Chloroform gelöstes symmetrisches Dimethylhydrazin (51) so, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten werden kann. Nach einstündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird die Mischung mit 20 ml Ether verdünnt, filtriert und wiederum abgekühlt. Die Lösung sättigt man anschließend mit Chlorwasserstoff und kristallisiert das ausgefallene und abfiltrierte Hydrochlorid aus Ethanol/Ether um.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 1,35 g (69 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 176 °C (Zers.)

Analyse : ($C_5H_{10}ClN_3OS$) MG: 195,67

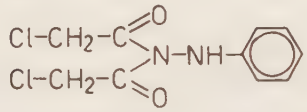
Ber.: 30,69 % C 5,15 % H 21,47 % N 16,39 % S 18,21 % Cl

Gef.: 30,96 % C 4,93 % H 21,03 % N 16,08 % S 18,40 % Cl

^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,37 (s, CS-NCH_3); 3,63 (s, CO-NCH_3);
3,90 (s, CH_2); 4,76 (s, NH)

IR (KBr-Preßling): 3345 (w, NH); 2790 (m, N-CH_3);
1675 (s, Amid-CO)

N_1,N_1-Bis-chloracetylphenylhydrazin (57)



Ansatz analog (53); es werden 11,29 g (100 mmol) Chloressigsäurechlorid (3) mit 5,41 g (50 mmol) Phenylhydrazin (55) umgesetzt. Nach der Reaktionszeit wird der Ansatz filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der verbleibende, kristalline Rückstand ist aus Chloroform umzukristallisieren.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 7,30 g (56 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 109 °C

Analyse : $(C_{10}H_{10}Cl_2O_2N_2)$ MG: 261,11

Ber.:	46,00 % C	3,86 % H	10,73 % N	27,16 % Cl
Gef.:	45,77 % C	3,69 % H	10,62 % N	27,75 % Cl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,05 (s, CH_2); 7,42 (s, C_6H_5); 9,50 (mc, NH)

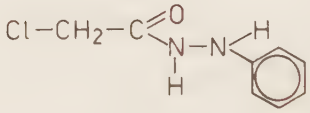
IR (KBr-Preßling): 3230 (s, NH); 3010 (m, Ar-H); 1710 (s, Amid-CO); 1675 (s, Amid-CO); 1595 (m, Ar-H); 1530 (m, Amid II); 770, 695 (s,s: mono-subst.Ar.)

^{13}C-NMR (DMF-d_7): 57,63 (CH_2); 113,23 (C-2' u. C-6'); 117,99 (C-4'); 129,22 (C-3' u. C-5'); 150,49 (C-1'); 170,58 (CO)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Chloressigsäure-phenylhydraziden

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr, Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührer werden 11,29 g (100 mmol) Chloressigsäurechlorid (3) in 100 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Mischung tropft man unter Rühren 200 mmol des betreffenden in Chloroform gelösten Phenylhydrazins so, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten werden kann. Nach beendeter Zugabe wird noch 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man das ausgefallene Hydrazinhydrochlorid ab und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Der verbleibende Rückstand wird umkristallisiert.

Chloressigsäure-N_2-phenylhydrazid (58)



Es werden 21,63 g (200 mmol) Phenylhydrazin (55), gelöst in 75 ml Chloroform, zugetropft. Die Umkristallisation des gelblich, kristallinen Rückstands erfolgt aus Ligroin.

Farblose Kristalle

Ausbeute :13,48 g (73 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 115 °C (Lit.[37]: 115 °C)

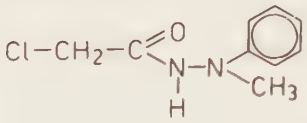
Analyse : ($C_8H_9ClN_2O$) MG: 184,63

Ber.:	52,05 % C	4,91 % H	15,17 % N	19,20 % Cl
Gef.:	52,33 % C	4,99 % H	15,26 % N	18,88 % Cl

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2CO$): 4,15 (s, CH_2); 7,00 (m, C_6H_5)

IR (KBr-Preßling): 3330 (m, NH); 3260 (m, NH); 3020 (s, Ar-H); 1660 (s, Amid I); 1600 (s, Ar-H); 1520 (m, Amid II); 745, 690 (s,s: monosubst.Ar.)

Chloressigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid (67)



Es werden 18,33 g (150 mmol) asymmetrisches Methylphenylhydrazin (66), gelöst in 50 ml Chloroform, zugetropft. Den Rückstand suspendiert man in wenig Wasser und versetzt die Mischung unter kräftigem Rühren solange mit Natriumhydrogencarbonat, bis keine Kohlendioxidentwicklung mehr festzustellen ist. Hiernach wird die Mischung mehrmals mit Chloroform

ausgeschüttelt, die gesammelten organischen Auszüge mit Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Mit n-Hexan überschichtet kristallisiert der bräunliche Rückstand unter Kühlung langsam durch. Es wird aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 13,10 g (66 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 75 °C (Lit.[41]: 75 °C)

Analyse : ($C_9H_{11}ClN_2O$) MG: 198,65

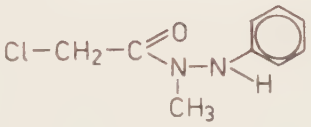
Ber.: 54,41 % C 5,58 % H 14,10 % N 17,85 % Cl

Gef.: 54,33 % C 5,59 % H 14,05 % N 18,01 % Cl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,07 (s, N-CH_3); 3,98 (s, CH_2);
7,08 (m, C_6H_5); 8,58 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3270 (w, NH); 3135 (m, NH); 3020 (m, Ar-H);
2800 (w, N-CH_3); 1690 (s, Amid I);
1600 (s, Ar-H); 1535 (w, Amid II);
750, 690 (s,s: monosubst.Ar.)

Chloressigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid (73)



Es werden 24,42 g (200 mmol) symmetrisches Methylphenylhydrazin (72), gelöst in 75 ml Chloroform, zugetropft. Als Rückstand bleibt zunächst eine rötliche, zähflüssige Masse, die erst nach einiger Zeit durchkristallisiert. Nach Trocknen auf dem Tonteller wird aus Ligroin umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 16,50 g (83 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 88 °C

Analyse : ($C_9H_{11}ClN_2O$) MG: 198,65

Ber.:	54,41 % C	5,58 % H	14,10 % N	17,85 % Cl
Gef.:	54,31 % C	5,65 % H	14,15 % N	18,12 % Cl

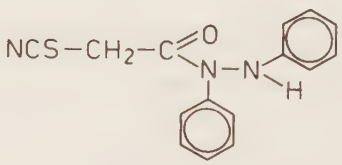
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,20 (s, N-CH_3); 4,43 (s, CH_2); 7,08 (m, C_6H_5 und NH)

IR (KBr-Preßling): 3285 (s, NH); 3060 (m, Ar-H); 1670 (s, Amid-CO); 755, 690 (s,s: monosubst.Ar.)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Thiocyanatoessigsäurephenylhydraziden

In einem 250 ml Rundkolben mit Kühler und Trockenrohr werden 50 mmol des betreffenden Chloressigsäurephenylhydrazids in 150 ml Acetonitril gelöst. In dieser Lösung suspendiert man 4,86 g (50 mmol) Kaliumrhodanid und erhitzt die Mischung 12 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wird der kristalline Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Den Rückstand nimmt man in Methylenchlorid auf und schüttelt ihn mehrmals mit Wasser aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird die organische Phase wiederum eingeengt und der rötliche, meist kristalline Rückstand umkristallisiert.

Thiocyanatoessigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid (62)



Es werden 13,04 g (50 mmol) Chloressigsäure-N_1,N_2-diphenylhydrazid (60) gelöst und der Rückstand aus Chloroform/n-Hexan umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 9,80 g (69 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 58 °C

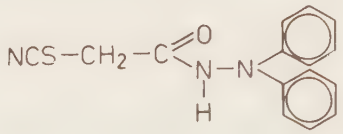
Analyse : ($C_{15}H_{13}N_3OS$) MG: 283,35

Ber.:	63,58 % C	4,62 % H	14,83 % N	11,32 % S
Gef.:	63,61 % C	4,53 % H	14,92 % N	11,52 % S

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2CO$): 4,53 (s, CH_2); 7,32 (m, C_6H_5); 8,23 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3320 (s, NH); 3030 (w, Ar-H); 2160 (s, -SCN); 1655 (s, Amid-CO); 1605 (s, Ar-H); 745, 690 (s,s: monosubst.Ar.)

Thiocyanatoessigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid (63)



Es werden 13,04 g (50 mmol) Chloressigsäure-N_2,N_2-diphenylhydrazid (61) gelöst und der Rückstand aus Chloroform/n-Hexan umkristallisiert.

Rötlichschimmernde Kristalle

Ausbeute : 11,20 g (79 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 124 °C

Analyse : ($C_{15}H_{13}N_3OS$) MG: 283,35

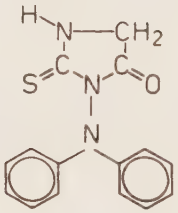
Ber.: 63,58 % C 4,62 % H 14,83 % N 11,32 % S

Gef.: 63,68 % C 4,24 % H 14,65 % N 11,17 % S

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2CO$): 4,02 (s, CH_2); 7,15 (m, C_6H_5); 9,83 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3240 (s, NH); 3030 (m, Ar-H); 2160 (s, -SCN); 1675 (s, Amid I); 1595 (s, Ar-H); 1530 (m, Amid II); 745, 695 (s,s: monosubst.Ar.)

3-Diphenylamino-2-thiohydantoin (65)



Ansatz wie (63), jedoch wird nach Zusatz von 0,68 g (5 mmol) Zinkchlorid 24 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Den gereinigten Rückstand arbeitet man anschließend säulen-

chromatographisch über Kieselgel 60 auf. Als Fließmittel dient eine Mischung von Methylenchlorid und Essigester im Volumenverhältnis 80/20. Das so isolierte Hydantoin wird aus Ligroin umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 2,0 g (14 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 146 °C

Analyse : ($C_{15}H_{13}N_3OS$) MG: 283,35

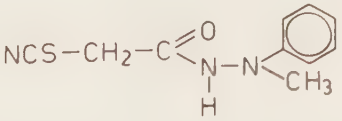
Ber.: 63,58 % C 4,62 % H 14,83 % N 11,32 % S

Gef.: 63,39 % C 4,35 % H 14,73 % N 11,44 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,82 (s, CH_2); 7,25 (m, C_6H_5)

IR (KBr-Preßling): 3290 (s, NH); 3030 (w, Ar-H); 1740 (s, CO); 1625 (s, CO); 1585 (s, Ar-H); 1490 (s, Thioamid II); 750, 695 (s,s: monosubst.Ar.)

Thiocyanatoessigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid (69)



Es werden 9,93 g (50 mmol) Chloressigsäure-N_2-methyl-N_2-phenylhydrazid (67) in gekühltem Acetonitril gelöst und 24 Stunden unter ständigem Rühren bei 0 °C belassen. Die Umkristallisation des gereinigten Rückstands erfolgt aus n-Hexan.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 9,10 g (82 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 78 °C

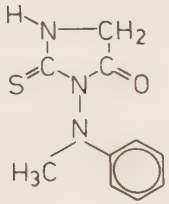
Analyse : ($C_{10}H_{11}N_3OS$) MG: 221,28

Ber.:	54,27 % C	5,01 % H	18,98 % N	14,49 % S
Gef.:	53,98 % C	4,94 % H	18,79 % N	14,22 % S

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$): 3,12 (s, N-CH_3); 3,97 (s, CH_2); 7,17 (C_6H_5); 10,62 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3200 (s, NH); 3000 (s, Ar-H); 2810 (m, N-CH_3); 2150 (s, -SCN); 1660 (s, Amid I); 1600 (s, Ar-H); 760, 690 (s,s: monosubst.Ar.)

3-Methyl-phenylamino-2-thiohydantoin (71)



Ansatz analog (69), jedoch wird 12 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der mit Ligroin überschichtete, gereinigte Rückstand kristallisiert nur langsam durch und ist anschließend aus Chloroform umzukristallisieren.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 9,20 g (83 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 163 °C (Zers.)

Analyse : ($C_{10}H_{11}N_3OS$) MG: 221,28

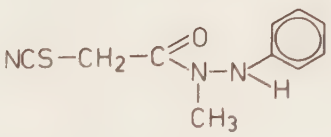
Ber.: 54,27 % C 5,01 % H 18,98 % N 14,49 % S

Gef.: 54,03 % C 5,01 % H 19,11 % N 14,41 % S

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2CO$): 3,03 (s, N-CH_3); 3,78 (s, CH_2); 7,05 (m, C_6H_5)

IR (KBr-Preßling): 3160 (w, NH); 2790 (m, N-CH_3); 1720 (s, CO); 1600 (s, Ar-H); 1490 (s, Thioamid II); 1250 (s, Thioamid I); 755, 690 (s,s: monosubst.Ar.)

Thiocyanatoessigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid (74)



Es werden 9,93 g (50 mmol) Chloressigsäure-N_1-methyl-N_2-phenylhydrazid (73) gelöst und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 8,2 g (74 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 59 °C

Analyse : ($C_{10}H_{11}N_3OS$) MG: 221,28

Ber.:	54,27 % C	5,01 % H	18,98 % N	14,49 % S
Gef.:	54,15 % C	4,88 % H	18,89 % N	14,53 % S

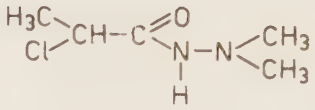
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,13 (s, N-CH_3); 4,20 (s, CH_2); 6,43 (mc, NH); 7,03 (m, C_6H_5)

IR (KBr-Preßling): 3290 (s, NH); 2840 (w, N-CH_3); 2150 (s, -SCN); 1645 (s, Amid-CO); 1600 (s, Ar-H); 755, 695 (s,m: monosubst.Ar.)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chlorcarbonsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazide 77, 83 und 90

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr, Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührer werden 100 mmol des betreffenden Chlorcarbonsäurechlorids in 100 ml Chloroform gelöst. Hierzu tropft man die Mischung von 6,01 g (100 mmol) asymmetrisches Dimethylhydrazin (4) in 50 ml Chloroform so, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten werden kann. Nach beendeter Zugabe wird noch 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Es verbleibt das Hydrochlorid des Säurehydrazids als kristalliner Rückstand. Dieses wird in wenig Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat neutralisiert und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten und über Natriumsulfat getrockneten organischen Auszüge engt man wiederum ein. Der kristalline Rückstand wird durch Umkristallisieren gereinigt.

2-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (77)



Es werden 12,70 g (100 mmol) 2-Chlorpropionsäurechlorid (75) gelöst. Der kristalline Rückstand ist aus Petrolether umzukristallisieren.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 12,95 g (86 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 113 °C

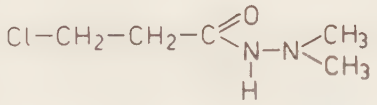
Analyse : ($C_5H_{11}ClN_2O$) MG: 150,61

Ber.:	39,88 % C	7,36 % H	18,60 % N	23,54 % Cl
Gef.:	39,73 % C	7,50 % H	18,70 % N	23,08 % Cl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,71 (d, CH_3); 2,67 (s, $N(CH_3)_2$); 4,47 (q, CH); 7,93 (m, NH)

IR (KBr-Preßling): 3200 (s, NH); 3070 (s, NH); 2780 (m, N-CH_3); 1670 (s, Amid I); 1560 (Amid II)

3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (83)



Es werden 14,70 g (100 mmol) 3-Chlorpropionsäurechlorid (81) gelöst. Das stark nach Chlorwasserstoff riechende Hydrochlorid behandelt man entgegen der allgemeinen Vorschrift nicht mit Natriumcarbonat, sondern beläßt es 12 Stunden lang im Feinvakuum. Anschließend wird aus Chloroform umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 9,00 g (60 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 71 °C

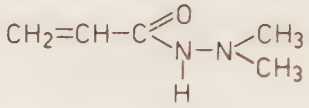
Analyse : ($C_5H_{11}ClN_2O$) MG: 150,61

Ber.:	39,88 % C	7,36 % H	18,60 % N	23,54 % Cl
Gef.:	39,82 % C	7,32 % H	18,85 % N	24,04 % Cl

^{1}H-NMR (CD_3OD): 3,17 (t, CH_2-CO); 3,58 (s, $N(CH_3)_2$); 4,30 (t, CH_2-Cl); 5,03 (s, NH)

IR (KBr-Preßling): 3450 (w, NH); 2790 (m, N-CH_3); 1740 (s, Amid I); 1515 (w, Amid II)

Acrylsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (84)



Ansatz analog (83), jedoch nach der allgemeinen Vorschrift für die Chlorcarbonsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazide mit Natriumcarbonat behandelt. Es wird aus Aceton umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 7,50 (66 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 91 °C (Lit.[46]: 88 - 90 °C)

Analyse : ($C_5H_{10}N_2O$) MG: 114,15

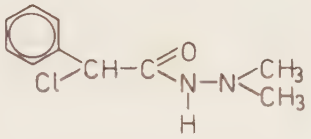
Ber.: 52,61 % C 8,83 % H 24,54 % N

Gef.: 52,66 % C 8,85 % H 24,24 % N

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,33 (s, N-CH_3); 5,65 (t, CH); 6,38 (d, CH_2); 8,67 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3210 (s, NH); 2790 (m, N-CH_3); 1660 (s, Amid I); 1630 (s, α-ß-ungesättigte CO-Verb.); 1570 (s, Amid II)

2-Chlor-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (90)



Es werden 18,91 g (100 mmol) 2-Chlor-2-phenylessigsäurechlorid (88) gelöst. Der rötliche, kristalline Rückstand ist aus Ligroin umzukristallisieren.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 19,80 g (93 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 184 °C

Analyse : ($C_{10}H_{13}ClN_2O$) MG: 212,68

Ber.:	56,47 % C	6,16 % H	13,17 % N	16,67 % Cl
Gef.:	56,50 % C	6,21 % H	13,12 % N	16,61 % Cl

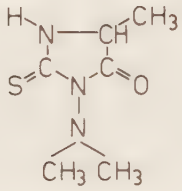
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,80 (s, $N(CH_3)_2$); 5,40 (s, CH); 6,17 (s, NH); 7,40 (mc, C_6H_5)

IR (KBr-Preßling): 3220 (s, NH); 3060 (s, NH); 3000 (m, Ar-H); 2780 (m, N-CH_3); 1675 (s, Amid I); 1560 (Amid II); 740, 710 (s,s: monosubst.Ar.)

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von 77, 83 und 90 mit Kaliumrhodanid

In einem 250 ml Rundkolben mit Kühler und Trockenrohr werden 100 mmol des betreffenden Hydrazids in 150 ml Acetonitril gelöst. In dieser Lösung suspendiert man 9,72 g (100 mmol) Kaliumrhodanid und erhitzt diese Mischung 6 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wird der kristalline Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Den Rückstand nimmt man in Methylenchlorid auf, schüttelt ihn mehrmals mit Wasser aus und engt die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wiederum ein. Der verbleibende rotbraune, kristalline Rückstand wird durch Umkristallisation gereinigt.

3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin (80)



Es werden 15,06 g (100 mmol) 2-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (77) umgesetzt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 14,00 g (81 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 174 °C

Analyse : ($C_6H_{11}N_3OS$) MG: 173,24

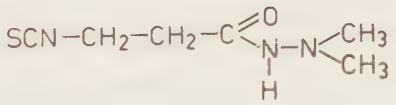
Ber.: 41,60 % C 6,40 % H 24,26 % N 18,51 % S

Gef.: 41,49 % C 6,50 % H 24,27 % N 18,43 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,61 (d, C-CH_3); 2,73 (s, $N(CH_3)_2$);
3,93 (q, CH); 11,48 (s, NH)

IR (KBr-Preßling) 3380 (w, NH); 3200 (m, NH); 2790 (s, N-CH_3);
1745 (s, CO); 1465 (s, Thioamid II)

3-Isothiocyanatopropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (86)



Es werden 15,06 g (100 mmol) 3-Chlorpropionsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (83) umgesetzt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 13,70 g (79 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 117 °C

Analyse : ($C_6H_{11}N_3OS$) MG: 173,24

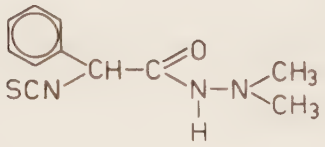
Ber.: 41,60 % C 6,40 % H 24,26 % N 18,51 % S

Gef.: 41,67 % C 6,48 % H 24,30 % N 18,50 % S

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$): 3,08 (t, CH_2-CO); 3,50 (s, $N(CH_3)_2$); 4,22 (t, CH_2-N); 10,67 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3440 (w, NH); 2060 (s, -NCS); 1730 (s, Amid I)

2-Isothiocyanato-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (91)



Es werden 21,27 g (100 mmol) 2-Chlor-2-phenylessigsäure-N_2,N_2-dimethylhydrazid (90) umgesetzt und der Rückstand aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 18,10 g (77 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 182 °C

Analyse : ($C_{11}H_{13}N_3OS$) MG: 235,31

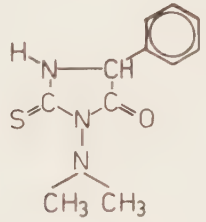
Ber.: 56,14 % C 5,56 % H 17,85 % N 13,62 % S

Gef.: 56,15 % C 5,32 % H 17,68 % N 13,61 % S

^{1}H-NMR ($(CD_3)_2SO$): 3,20 (s, $N(CH_3)_2$); 5,45 (s, CH);
7,40 (s, C_6H_5)

IR (KBr-Preßling): 3220 (s, NH); 2790 (w, N-CH_3); 2070 (s, -NCS); 1735 (s, Amid I); 1600 (s, Ar-H); 1580 (s, Amid II); 690 (s, monosubst.Ar.)

2-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (92)



Ansatz analog (91), jedoch wird der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 15,10 g (64 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 172 °C

Analyse : ($C_{11}H_{13}N_3OS$) MG: 235,31

Ber.:	56,14 % C	5,56 % H	17,85 % N	13,62 % S
Gef.:	55,96 % C	5,66 % H	18,21 % N	13,73 % S

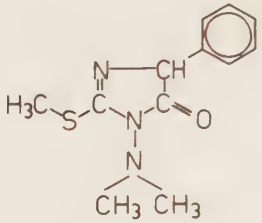
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,73 (s, $N(CH_3)_2$); 5,00 (s, CH);
7,33 (s, C_6H_5); 12,41 (mc, NH)

IR (KBr-Preßling): 3410 (w, NH); 3180 (m, NH); 3020 (s, Ar-H); 2790 (s, N-CH_3); 1705 (s, CO); 1600 (s, Ar-H); 1460 (s, Thioamid II); 700 (s, monosubst.Ar.)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Imidazolinone 95, 97 und 98

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Kühler, Trockenrohr und Magnetrührer werden 20 mmol des betreffenden Thiohydantoins in 60 ml Nitromethan unter Erwärmung gelöst. Zu dieser Mischung gibt man 2,28 g (20 mmol) Methylfluorosulfonat (96). Nach 10 Minuten Reaktionszeit unter ständigem Rühren wird der Ansatz filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das zurückbleibende Hydrogenfluorosulfonat des Imidazolins wird in wenig Wasser gelöst, die Lösung solange mit Natriumhydrogencarbonat versetzt, bis kein Kohlendioxid mehr freigesetzt wird und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Auszüge mit Natriumsulfat engt man das Filtrat wiederum ein. Es bleibt ein rötlicher, zähflüssiger Rückstand. Dieser wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel 60 gereinigt. Als Fließmittel dient eine Mischung von Methylenchlorid/Essigester im Volumenverhältnis 80/20. Nach dem Einengen des Eluats wird der Rückstand entweder durch Destillation oder durch Umkristallisation aufgearbeitet.

1-Dimethylamino-2-methylthio-4-phenyl-2-imidazolin-5-on (95)



Es werden 4,71 g (20 mmol) 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (92) umgesetzt. Nach dem Einengen des Eluats bleibt ein rötlicher, kristalliner Rückstand. Dieser wird aus Petrolether umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle

Ausbeute : 2,70 g (54 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 81 °C

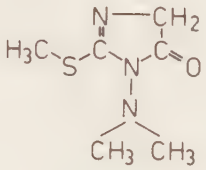
Analyse : ($C_{12}H_{15}N_3OS$) MG: 249,34

Ber.:	57,81 % C	6,06 % H	16,85 % N	12,86 % S
Gef.:	58,07 % C	6,24 % H	16,96 % N	12,57 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,55 (s, $N(CH_3)_2$); 4,92 (s, S-CH_3); 4,97 (s, CH); 7,37 (s, C_6H_5)

IR (KBr-Preßling): 3020 (m, Ar-H); 1710 (s, Amid-CO); 1580 (s, C=N-)

1-Dimethylamino-2-methylthio-2-imidazolin-5-on (97)



Es werden 3,18 g (20 mmol) 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (11) umgesetzt. Nach dem Einengen des Eluats bleibt eine rötliche, zähflüssige Masse zurück. Diese wird durch Destillation im Feinvakuum gereinigt.

Farblose, zähviskose Flüssigkeit

Ausbeute : 1,50 g (43 % d.Th.)

Siedepunkt : 55 °C / 0,15 T

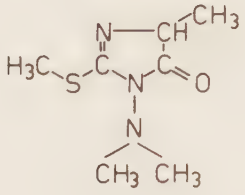
Analyse : ($C_6H_{11}N_3OS$) MG: 173,24

Ber.:	41,60 % C	6,38 % H	24,17 % N	18,45 % S
Gef.:	41,95 % C	6,40 % H	24,40 % N	18,25 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,48 (s, $N(CH_3)_2$); 3,17 (s, $S-CH_3$); 3,70 (s, CH_2)

IR (Film): 2800 (m, $N-CH_3$); 1715 (s, Amid-CO); 1615 (s, C=N-); 690 (w, $S-CH_3$)

1-Dimethylamino-2-methylthio-4-methyl-2-imidazolin-5-on (98)



Es werden 3,47 g (20 mmol) 3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin (80) umgesetzt. Nach dem Einengen des Eluats bleibt ein gelblicher, kristalliner Rückstand. Dieser wird aus Ligroin umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Ausbeute : 1,55 g (42 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 46 °C

Analyse : ($C_7H_{13}N_3OS$) MG: 187,27

Ber.:	44,90 % C	7,20 % H	22,43 % N	17,12 % S
Gef.:	45,06 % C	7,45 % H	22,59 % N	17,04 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,57 (d, C-CH_3); 2,45 (s, N(CH_3)$_2$); 3,17 (s, S-CH_3); 3,96 (q, CH)

IR (KBr-Preßling): 2810 (m, N-CH_3); 1715 (s, Amid-CO); 1610 (s, C=N-)

Literaturverzeichnis

1) H. Böhme und F. Martin, Chem. Ber. 106, 3540 (1973).

2) W. Walter und K.J. Reubke, Chem. Ber. 103, 2197 (1970).

3) H. Böhme und F. Martin, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 307, 277 (1974).

4) L.A. Purlock und P.E. Newallis, Tetrahedron Lett. 3, 303 (1966).

5) U. Tonellato, O. Rosetto und A. Fava, J. Org. Chem. 34, 4032 (1969).

6) N. Kharash und C.Y. Meyers, The Chemistry of Organic Sulfur Compounds, Vol. 2, 1. Aufl., S. 73, Pergamon Press, Oxford 1966.

7) L.E. Weller, C.D. Ball und H.M. Sell, J. Am. Chem. Soc. 74, 1104 (1952).

8) M.L. Moore und Mitarb., Org. Synth. 21, 83 (1941).

9) N. Kharash, Organic Sulfur Compounds, Vol. 1, 1. Aufl., S. 322, Pergamon Press, Oxford 1961.

10) L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konsttution, 2. Aufl., S. 157, Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966.

11) F.W. Wehrli und T. Wirthlin, Interpretation of Carbon-13-NMR-Spektra, 1. Aufl., S. 311, Heyden and Son, Philadelphia 1978.

12) G. Kuschinsky und H. Lüllmann, Pharmakologie, 5. Aufl., S. 166, Thieme Verlag, Stuttgart 1972.

13) G. Wagner, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 2. Aufl., S. 463, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1970.

14) H. Auterhoff, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 6. Aufl., S. 178, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1971.

15) H. Böhme und K. Hartke, Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe 1968 Kommentar, 1. Aufl., S. 763, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1969.

16) F. Richter, Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 24, S. 242, Springer Verlag, Berlin 1936.

17) H. Beyer, Lehrbuch der Organischen Chemie, 15./16. Aufl., S. 643, Hirzel Verlag, Leipzig 1968.

18) H.L. Wheeler und C. Hoffmann, Am. Chem. J. 45, 368 (1911); Chem. Zentralbl. 1911 I, 1857.

19) H.T. Bucherer und Mitarb., J. prakt. Chem. (2) 140, 69, 129, 151, 291 (1934); (2) 141, 5 (1934).

20) A.H. Cook und Mitarb., J. Chem. Soc. (London) 1947, 1598; 1948, 201; 1948, 2031.

21) D.T. Elmore und P.A. Toseland, J. Chem. Soc. (London) 1954, 4533.

22) T.B. Johnson und Mitarb., Am. Chem. J. 49, 68 (1913); 49, 197 (1913).

23) F. Lippich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 2953 (1906).

24) F. Lippich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 2974 (1908).

25) O. Diels und H. Heintzel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 38, 297 (1905).

26) E. Koenigs und B. Mylo, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 4427 (1908).

27) F. Kupcik, M. Liska und M. Konupcik, Czech. 101, 955 (1961); C. A. 60, 1606 (1964).

28) R. Buyle, Helv. Chim. Acta 47, 2449 (1964).

29) Eugen Müller, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Bd. X/2, 4. Aufl., S. 5, Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

30) R.W. Leiby und N.D. Heindel, J. Org. Chem. 41, 2736 (1976).

31) G. Speroni, G. Lsco und C.A. Peri, Chim. Ind. (Milan) 33, 209 (1951); C. A. 46, 4998c (1952).

32) H. Böhme und A. Dick, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.), 294, 475 (1961).

33) L. Knorr und A. Köhler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 3259 (1906).

34) J. Drechsler, im Abschluß befindliche Dissertation.

35) E. Müller, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Bd. XI/1, S. 5, Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

36) F. Korte, Methodicum Chimicum, Bd. 6, 1. Aufl., S. 77, Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

37) L. Gattermann, Ed.S. Johnson und R. Hölzle; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 1080 (1892).

38) R. Pohloudek-Fabini und F. Friedrich, Pharmazie 22, 13 (1967).

39) S. Bauer, L. Masler, P. Sefcovic und J. Tamchyna, Chem. Zvesti 10, 19 (1956); C. A. 50, 15447a (1956).

40) T. Stensrud, K. Berg-Nielsen und E. Bernatek, Medd. Nor. Farm. Selsk. 34, 82 (1972); C. A. 80, 82269h (1974).

41) T. Flompers, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 34, 68 (1915).

42) C.H. Schmidt, Chem. Ber. 103, 986 (1970).

43) H.R. Christen, Grundlagen der Organischen Chemie, 1. Aufl., S. 403, Verlag Sauerländer, Aarau 1970.

44) D.H. Williams und I. Flemming, Spektroskopische Methoden der Organischen Chemie, 2. Aufl., S. 131, Thieme Verlag, Stuttgart 1971.

45) T.A. Sokolova, I.N. Osipova und L.A. Ovsyannikova, Zh. Org. Khim. 3, 2252 (1961); C. A. 68, 39533e (1968).

46) D.R. Moore und G.C. Tesoro, U.S. 3,441,606; C. A. 71, 12601a (1969).

Lebenslauf

03.10.1949	geboren in Köln-Lindenthal als Sohn des Hochbauingenieurs und Baumeisters Johannes Strahl und seiner Ehefrau Margarete, geb. Häbler
1956 - 1960	Besuch der Volksschule Lindenburger-Allee in Köln-Lindenthal
1960 - 1968	Besuch des Naturwissenschaftlich-mathematischen Humboldt-Gymnasiums in Köln
24.05.1968	Abitur
13.08.1968 - 15.08.1970	Praktikum in der Dom-Apotheke in Köln
28.09.1970	Pharmazeutische Vorprüfung in Köln
WS 70/71 - SS 73	Pharmaziestudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn
05.10.1973	Pharmazeutische Prüfung in Marburg/Lahn
19.11.1973	Approbation
WS 73/74	Jungdoktorandenpraktikum am Pharm. Institut der Philipps-Universität
ab 01.04.1974	Beginn der vorliegenden Dissertation unter Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Böhme
01.08.1976 - 30.09.1978	Wissenschaftlicher Angestellter

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren:

Berndt, Böhme, Dehnicke, Ebel, Eger, Fischer, Haake, Hartke, Hölzl, Kating, Koranzky, List, Nultsch, Otto, Sauer, Schiff, Schmitz, Seitz, Stuke, Unterhalt, Walcher, Wichtl und Willuhn.